



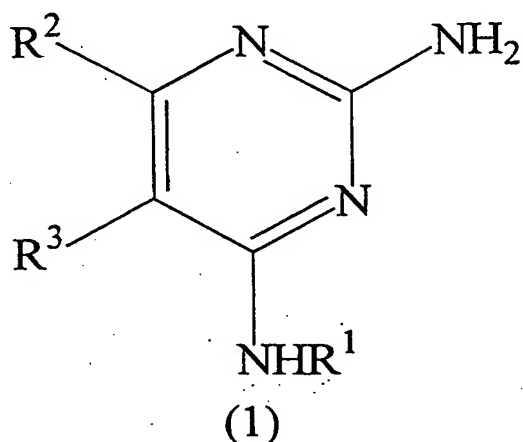
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

BEST AVAILABLE COPY

(51) 国際特許分類6 C07D 239/48, 239/95, 239/70, 405/12, 491/044, A61K 31/505		A1	(11) 国際公開番号 WO00/12487
			(43) 国際公開日 2000年3月9日(09.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04505		(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年8月20日(20.08.99)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 藤田一司(FUJITA, Hitoshi)[JP/JP] 〒561-0802 大阪府豊中市曽根東町2丁目11-8-502 Osaka, (JP) 安徳富士雄(ANTOKU, Fujio)[JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15-610 Hyogo, (JP) 藤原範雄(FUJIWARA, Norio)[JP/JP] 〒581-0037 大阪府八尾市太田3-194-1 Osaka, (JP) 岩井清高(IWAI, Kiyotaka)[JP/JP] 〒561-0802 大阪府豊中市曽根東町2丁目10-4-444 Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平10/241842 1998年8月27日(27.08.98) JP 特願平10/253506 1998年9月8日(08.09.98) JP		(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP)	
		(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	
		添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES			
(54)発明の名称 ピリミジン誘導体			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract Pyrimidine derivatives represented by general formula (1) and salts thereof exhibit inhibitory activities against the production of Th 2 type cytokines such as IL-4 and IL-5, thus being useful as remedies for allergic diseases, autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and so on.			

式 (1)



で表わされるピリミジン誘導体およびその塩は、IL-4、IL-5等のTh2タイプサイトカインの産生を抑制する作用を有し、アレルギー性疾患、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、あるいは後天性免疫不全症候群（AIDS）等の治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI セリヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## ピリミジン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、ピリミジン誘導体およびその医薬用途に関する。より詳しくは、タイプ2ヘルパーT細胞（以下、Th2）免疫応答を抑制し、タイプ1ヘルパーT細胞（以下、Th1）免疫応答を増強する活性を有するピリミジン誘導体、および当該誘導体を用いた免疫異常疾患の治療方法、治療剤に関する。

## 10 背景技術

免疫応答において中心的な役割を担っているヘルパーT細胞と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めて提唱したのはMosmannらである。彼らはマウスのヘルパーT細胞（Th）を、産生するサイトカインの種類によりTh1とTh2のサブセットに分類した（J. Immunol. (1986) 136 : 2348-2357）。Th1タイプサイトカインとしては、インターロイキン2（IL-2）、インターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）等が挙げられる。Th2タイプサイトカインとしては、インターロイキン4（IL-4）、インターロイキン5（IL-5）、インターロイキン10（IL-10）、インターロイキン13（IL-13）等が挙げられる。

今日では、このTh1/Th2の分類の考え方は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答に関してどちらのヘルパーT細胞のサブセットが主に関与しているかという観点から、それぞれを「Th1側の免疫応答」、「Th2側の免疫応答」と解釈するようになった。Th1側の免疫応答の主体をなすものとしては、Th1の活性化に伴って産生されるインターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）、インターロイキン2（IL-2）等のサイトカインである。これらTh1型サイトカインは、マクロファージやナチュラルキラー細胞等の活性化を誘導したり、その活性化マクロファージから産生されるIL-12等によるさらなるTh1の活性化の増強等を誘導することにより、主にウイルス、バクテリア等に対する感染防御など

の細胞性免疫に関与することが知られている。一方、T h 2 側の免疫応答の主体をなすものとしては、T h 2 の活性化に伴って産生される IL-4、IL-5 等のサイトカインである。これら T h 2 型サイトカインは、B 細胞からの抗体産生 (IgE クラスを含む) などの液性免疫に関与することが知られている。

- 5 T h 2 は、以下に述べるように IL-4 や IL-5 といったアレルギー反応に関与するサイトカインを産生することから、アレルギー反応の制御細胞として重要視されている。例えば、T h 2 型サイトカインの代表である IL-4 は、B 細胞に対して IgE 抗体の産生を誘導する。また好酸球が血管内皮細胞に接着し、組織浸潤する際に機能する重要な分子である VCAM-1 の遺伝子発現も誘導する (ファルマシア (1993) 29 :  
10 1123-1128) 。最近では IL-4 は、T h 2 自身の分化増殖因子としても注目されている。また IL-4 と同じく T h 2 型サイトカインである IL-5 は、好酸球の分化増殖、遊走あるいは活性化を誘導する。アレルギー性炎症は、例えば喘息における慢性の気道炎症に代表されるように、好酸球の浸潤、活性化及び脱顆粒を引金とすることが特徴である。このことから IL-5 は、アレルギー性炎症反応の惹起因子であると考えら  
15 れている。

上記の T h 2 型サイトカインの特性から、T h 2 は、IgE 抗体や肥満細胞が関与するアレルギーの「即時型反応」、及び好酸球が関与する「遅発型反応」という二つのアレルギー反応のいずれをも制御し、アレルギー性炎症反応における中心的な細胞であると認識されている。従ってアレルギー性疾患は、T h 2 側の免疫応答の異常亢進  
20 に起因した疾患であると考えられている。このような考えは、アレルギー性疾患の病変部である気道や皮膚において、IL-4 や IL-5 等の T h 2 型サイトカインの産生、あるいは T h 2 の存在が確かめられていることにも裏付けられている。

これにより、即時型及び遅発型の両方のアレルギー反応を抑制し、あるいは好酸球の著明な浸潤、及び活性化を特徴とするアレルギー性炎症反応をその根本的な原因の  
25 段階で抑制し、アレルギー性疾患全般を治療、予防する為には、T h 2 側の免疫応答を抑制することが重要であると考えられる。言い換えれば T h 2 側の免疫応答を抑制することのできる薬剤が開発されれば、アレルギー性疾患の有効な治療薬あるいは予

防薬になるものと考えられる。

アレルギー性疾患のうち、特に重症の慢性化した喘息やアトピー性皮膚炎等においては、遅発型のアレルギー反応が重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、現在使用されている抗アレルギー薬は、抗ヒスタミン作用等を中心にした主に即時型のアレルギー反応のみを抑制するものであり、その臨床効果は十分なものではない。このような観点からも、前述の如き遅発型、即時型両方のアレルギー反応を抑制し、アレルギー性疾患全般を治療又は予防するような、T h 2 側の免疫応答を抑制する薬剤の開発が望まれているのである。

また、喘息治療においては長年使用されてきたキサンチン誘導体あるいは $\beta$  - 刺激薬等に代表される気管支拡張薬は、種々の刺激による気管支平滑筋の収縮を抑える作用を有することが知られている。しかしながら、喘息の根本的病因である慢性の気道炎症に対しては無効である。それに加えて、キサンチン誘導体あるいは $\beta$  - 刺激薬ともに循環器系の副作用が問題となる。今日の喘息治療においては、WHOのガイドラインにも明確に示されているように、喘息を気道の慢性的炎症と捉え、この慢性気道炎症を取り除くことを治療の第一義的な目標とするようになった。喘息における慢性の気道炎症は好酸球の浸潤、活性化及び脱顆粒を引金とし、炎症の慢性化に伴い気道上皮の肥厚・繊維化にいたる病理像を特徴とする。ガイドラインでは、現在この慢性気道炎症に有効である唯一の薬剤である吸入ステロイド剤が中等度以上の喘息に関して、第一選択薬として位置づけられている。

結局、これら重症の喘息やアトピー性皮膚炎に対しては、ステロイド剤のみが有効であるとして、現在該ステロイド剤が頻繁に使用されている状況にある。しかし、該ステロイドは長期投与により種々の副作用（ステロイド皮膚症、誘発感染症、副腎皮質機能不全等）の生じることが問題となっている。

これらの観点からも、T h 2 側の免疫応答を選択的に抑制することにより、即時型及び遅発型の両方のアレルギー反応を抑制し、あるいは好酸球の著明な浸潤、及び活性化を特徴とするアレルギー性炎症反応をその根本的な原因の段階で抑制し、アレルギー性疾患全般を治療、予防することが可能な薬剤の開発が望まれているのである。

さらに、より副作用の少ない治療薬あるいは予防薬の開発をも念頭に置いた場合、前述の如きTh 2側の免疫応答を抑制する薬剤がTh 1側の免疫応答を増強するものであれば、医薬としてより好都合であると思われる。すなわち先にも述べたようにTh 1は、主としてIFN- $\gamma$ を産生することによりウイルス、バクテリア等に対する感染防御を行うという生体にとって重要な役割を担っているため、前記Th 2側の免疫応答の抑制を目的に開発された薬剤がTh 1の作用を増強するものであれば、それは副作用の面から非常に望ましいことと言える。例えば免疫抑制剤であるシクロスポリンやFK506は、Th 2の活性化を強く抑制することが知られている。しかし、これらシクロスポリンやFK506は、Th 2の活性化を抑制するのと同様に、あるいはそれよりもさらに強く、Th 1の活性化をも抑制するという非特異的な免疫抑制作用を有するがために、このような非特異的な免疫抑制作用に起因する日和見感染、あるいは発癌率の上昇等の重篤な副作用が問題となっているのである。その他の非特異的な免疫抑制剤に関しても同様の問題点が考えられる。

以上のことから、IFN- $\gamma$ の産生で代表されるTh 1側の免疫応答を増強し、IL-4、IL-5の産生で代表されるTh 2側の免疫応答を抑制する薬剤が開発されれば、前述の如きアレルギー性疾患の有効かつ副作用の少ない治療薬あるいは予防薬になるものと考えられる。

また、全身性エリテマトーデス等の、抗体産生あるいは液性免疫が異常に亢進した状態にある自己免疫疾患も、やはりTh 2側の免疫応答が異常亢進した状態にあると推定されている(Medical Immunology (1988) 15 : 401)。従って上記の如きTh 1側の免疫応答を増強し、Th 2側の免疫応答を抑制する薬剤は、自己免疫疾患に対する治療薬ともなることが期待される。

特開平9-301958号及び特開平8-134044号明細書には一般的抗ウィルス活性を示すある種のピリミジン誘導体が記載されている。しかし、本願発明のTh 1側の免疫応答を増強し、Th 2側の免疫応答を抑制するピリミジン誘導体は示唆されていない。

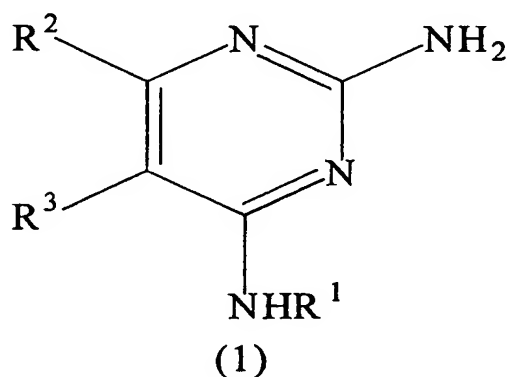
# 発明の概要

この様な状況下、本発明者らは、種々の化合物を合成し、それらのTh1およびTh2免疫応答への影響を検討した。その結果、ある種のピリミジン誘導体が、Th1側の免疫応答を増強し、Th2側の免疫応答を抑制することにより、Th1/Th2

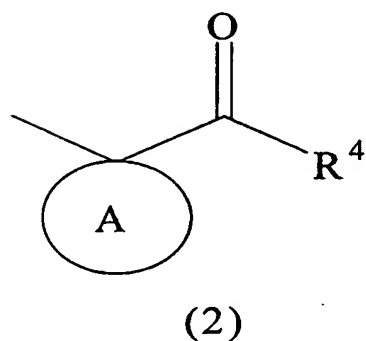
5 のバランスを好ましい方向に変化させることを見いだした。

すなわち、本発明は、

[1] 式(1)



[式中、R<sup>1</sup>は、式(2)

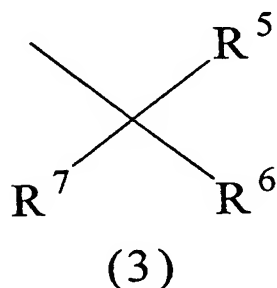


10

(式中、A環は、置換または無置換の炭素数3から10のシクロアルカン、置換または無置換の炭素数5から10のシクロアルケン、置換または無置換の炭素数7から10のビスシクロアルカン、またはヘテロ原子として酸素または硫黄原子を含む置換または無置換の複素環を表わし、該硫黄原子は、1または2個

15 の酸素原子と結合してスルフィニルまたはスルホニルとなってもよい。R<sup>4</sup>は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6

の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基またはOR<sup>8</sup>（R<sup>8</sup>は炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数3から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基または炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基を表す。）を表わす。）を、または式（3）



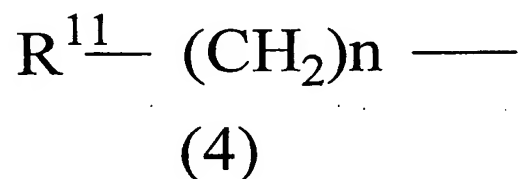
（式中、R<sup>5</sup>は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；水酸基、ハロゲン原子あるいは炭素数1から4のアルコキシ基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；フェニル基；炭素数3から8のシクロアルキル基；ヘテロ原子として酸素原子を1から2個含む5から7員環の飽和複素環；またはC(=O)R<sup>9</sup>（式中、R<sup>9</sup>は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基；またはOR<sup>10</sup>（式中、R<sup>10</sup>は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基または炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基を表す。）を表す。）を表し、R<sup>6</sup>は、水素原子；炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数6から10のアリール基；ハロゲン原子；炭素数1から4のアルコキシ基あるいは炭素数1から4の低級アルキル基で置換された炭素数6から10のアリール基；カルバモイル基またはヒドロキシメ



チル基を表し、 $R^7$ は、水素原子または炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基を表す。)を表し、

$R^2$ は、水素原子または炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基を表わし、

- 5  $R^3$ は、① 炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基、② 炭素数3から6のシクロアルキル基、③ 以下の( )内の置換基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基 (炭素数1から2のアルキルカルバモイル基；炭素数2から4のジアルキルカルバモイル基；炭素数1から4のアルコキシ基；炭素数1から4のアルコキシカルボニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；水酸基；炭素数1から4のアルキルカルボニルオキシ基；ハロゲン原子；アミノ基；炭素数2から4のアシル基で置換されたアミノ基；炭素数1から4の低級アルキル基で置換されたスルフォニルアミノ基；あるいは炭素数1から5のアルコキシカルボニルアミノ基)、または、
- 10 ④ 式(4)



15

(式中、 $R^{11}$ はフェニル基、ピリジル基、チエニル基あるいはフリル基を表し、それぞれ1以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、炭素数1から4の低級アルコキシ基あるいは炭素数1から4の低級アルキル基を表す。 $n$ は0から4の整数を表す。ただし、 $R^{11}$ がフェニル基の時、 $n$ は1～4の整数を表す。)を表す。

20

または、 $R^2$ と $R^3$ は一緒になって、炭素数3～5のアルキレンあるいは該アルキレン鎖のメチレンが酸素原子に置換された基を表す。)である。]

で表されるピリミジン誘導体およびその塩、

- [2]  $R^3$ が、① 炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基、② 炭

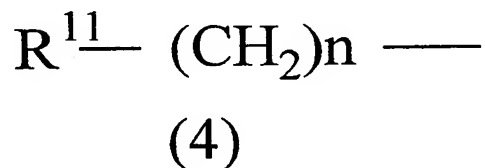
素数3から6のシクロアルキル基、または、③以下の()内の置換基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基(炭素数1から2のアルキルカルバモイル基;炭素数2から4のジアルキルカルバモイル基;炭素数1から4のアルコキシ基;炭素数1から4のアルコキシカルボニル基;炭素数3から6のシクロアルキル基;水酸基;炭素数1から4のアルキルカルボニルオキシ基;ハロゲン原子;アミノ基;炭素数2から4のアシル基で置換されたアミノ基;炭素数1から4の低級アルキル基で置換されたスルフォニルアミノ基;あるいは炭素数1から5のアルコキシカルボニルアミノ基)、

または  $R^2$ と $R^3$ が一緒になって、炭素数3～5のアルキレンあるいは該アルキレン鎖のメチレンが酸素原子に置換された基である[1]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[3]  $R^2$ と $R^3$ が一緒になってトリメチレンまたはテトラメチレンである[1]または[2]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[4]  $R^3$ が炭素数1から7の直鎖または分枝状の低級アルキル基である[1]または[2]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[5]  $R^3$ が、式(4)

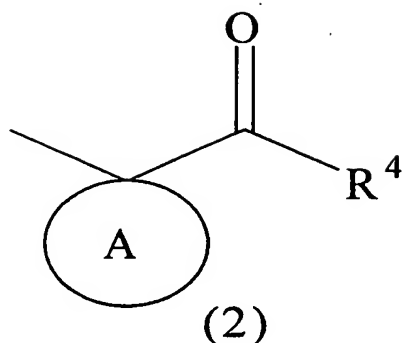


(式中、 $R^{11}$ および $n$ は前記と同じ意味を表す。)で表わされる[1]記載のピリミジン誘導体およびその塩、

[6]  $R^3$ において、式(4)の $R^{11}$ がピリジル基、チエニル基あるいはフリル基である[1]または[5]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

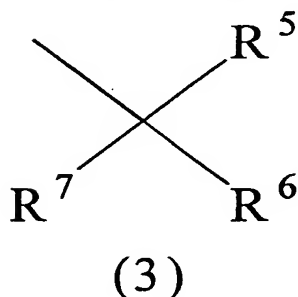
[7]  $R^3$ において、式(4)の $n$ が2から4の整数である[1]、[5]または[6]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[8]  $R^1$ が、式(2)



[式中、A環および $R^4$ は、前記と同じ意味を表す。] である上記[1]から[7]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[9]  $R^1$ が、式(3)



[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は、前記と同じ意味を表す。] である上記[1]から[7]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[10]  $R^1$ において、 $R^5$ が炭素数2から4の直鎖の低級アルキル基、または水酸基で置換された炭素数2から4の直鎖の低級アルキル基である上記[1]から[7]または[9]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩、

[11] [1]から[10]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするタイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答を抑制し、タイプ1ヘルパーT細胞側の免疫応答を増強する免疫調節剤、

[12] [1]から[10]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするタイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答が異常亢進した疾患の治療剤または予防剤、

[13] タイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答が異常亢進した疾患がアレルギー性疾

患である[12]記載の治療剤または予防剤、

[14] アレルギー性疾患が喘息、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎である

[13]記載の治療剤または予防剤、

に関するものである。

5

### 発明の詳細な記述

以下、本発明についてより詳細に説明する。

(言葉の定義) 本発明におけるピリミジン環の置換基 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ を具体的に以下に説明する。

10  $R^1$ において、

A環における「炭素数3から10のシクロアルカン」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が；「炭素数5から10のシクロアルケン」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン等が；「炭素数7から10のビスシクロアルカン」としては、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター5-エン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクター5-エン等が；「ヘテロ原子として酸素または硫黄原子を含む複素環」としては、例えば、オキセタン、チエタン(トリメチレンスルフィド)、チエタン-1-オキシド(トリメチレンスルホキシド)、チエタン-1,1-ジオキシド(トリメチレンスルホン)、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン-1-オキシド、テトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-4H-ピラン、チアン(ペンタメチレンスルフィド)、チアン-1,1-ジオキシド(ペンタメチレンスルホン)、チアン-1-オキシド(ペンタメチレンスルホキシド)、オキセパン(ヘキサメチレンオキシド)、チエパン(ヘキサメチレンスルフィド)、チエパン-1-オキシド(ヘキサメチレンスルホキシド)、チエパン-1,1-ジオキシド(ヘキサメチレンスルホン)、7-オキサビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、7-オキサビスシクロ[2.2.1]ヘプター5-エン等が挙げられる。

A環における「置換シクロアルカン、置換シクロアルケン、置換ビスシクロアルカンおよび置換複素環の置換基」としては、例えば、炭素数1から3の低級アルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1から3の低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基等が挙げられ、または隣接する炭素原子の置換基同士が結合してテトラメチレン基を形成してもよい、あるいは環上の炭素原子がカルボニル基に置換されてもよい。該置換基は一個、または同一もしくは異なる複数個である。炭素数1から3の低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、2-プロピルが挙げられる。炭素数1から3の低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ における「直鎖あるいは分枝状の炭素数1から10の低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ における「炭素数2から6の低級アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ における「炭素数3から6個の低級アルキニル基」としては、例えばプロパルギル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および、 $R^3$ における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基の置換基の「炭素数3から8個のシクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

$R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ における「炭素数4から10個のシクロアルキルアルキ

ル基」としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 5 R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>における「炭素数1から4のアルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブトキシ等が挙げられる。

- 10 R<sup>3</sup>における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基における好ましい範囲として、炭素数1から7の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。

- 15 R<sup>3</sup>における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基の置換基の「炭素数1から2のアルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等が；「炭素数2から4のジアルキルカルバモイル基」としては、例えば、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が；「炭素数1から4のアルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル等が；「炭素数1から4のアルキルカルボニルオキシ基」としては、例  
20 えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ等が；「炭素数2から4のアシル基で置換されたアミノ基」としては、例えばアセチルアミノ、プロパノイルアミノ等が；「炭素数1から4の低級アルキル基で置換されたスルフォニルアミノ基」としては、例えばメチルスルフォニルアミノ、エチルスルフォニルアミノ、プロピルスルフォニルアミノ、ブチルスルフォニルアミノ等が；「炭素数1から  
25 5のアルコキシカルボニルアミノ基」としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロピルオキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等が挙げられる。

$R^3$ において、 $R^{11}$ はフェニル基、ピリジル基、チエニル基あるいはフリル基を表し、それぞれ1以上の置換基で置換されていてもよい。好ましくは、フェニル基またはピリジル基が挙げられ、より好ましくは、フェニル基が挙げられる。置換基としては、例えばフッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1から4の低級アルコキシ基あるいは例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の炭素数1から4の低級アルキル基を表す。 $n$ は0から4の整数を表す（ただし、 $R^{11}$ がフェニル基の場合は、 $n$ は1～4の整数を表す）。好ましくは、0から2の整数が挙げられ、より好ましくは1か2の整数を挙げることができる。

10

$R^5$ における「ヘテロ原子として酸素原子を1から2個含む5から7員環の飽和複素環」としては、例えば、テトラヒドロフラン、オキサソ、1,4-ジオキサソ、オキセパン等が挙げられる。

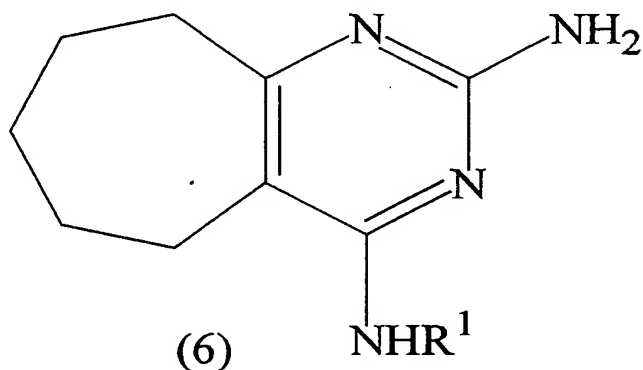
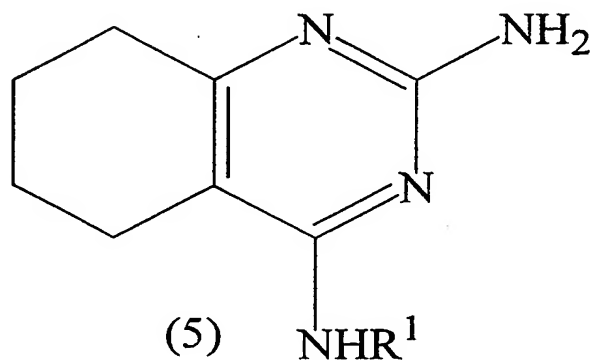
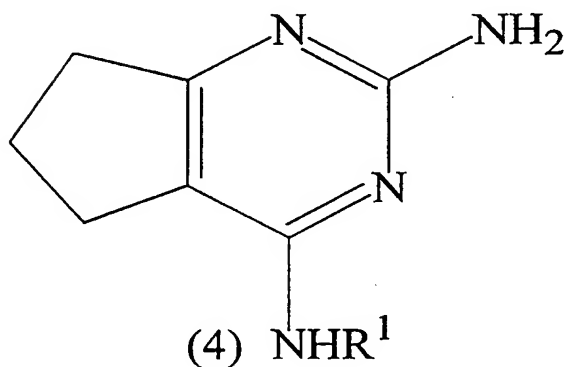
$R^5$ における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基の置換基で好ましいものとしては、水酸基が挙げられ、数としては1または2個以上、置換位置としては1または2位（ピリミジン環の4位のアミノ基から見て2または3位）が好ましい。 $R^5$ における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基の置換基が水酸基である場合の置換位置は該アルキル基の末端でない方が好ましい。

20  $R^6$ における炭素数6から10のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

$R^9$ における炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基において、好ましい範囲としては炭素数2から4の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基が挙げられ、具体的には例えば、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル等が挙げられる。

25

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって炭素数3から5のアレキレンとなる場合のアルキレン基としては、例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等が挙げられる。具体的には下記の式(4)、(5)、(6)等が挙げられる。

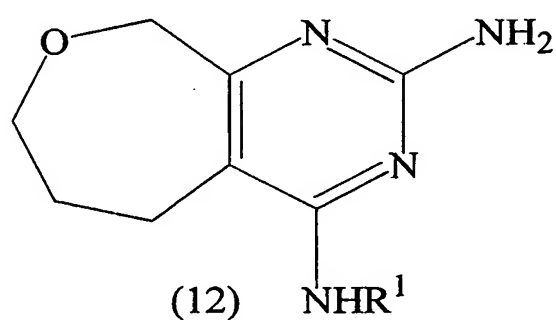
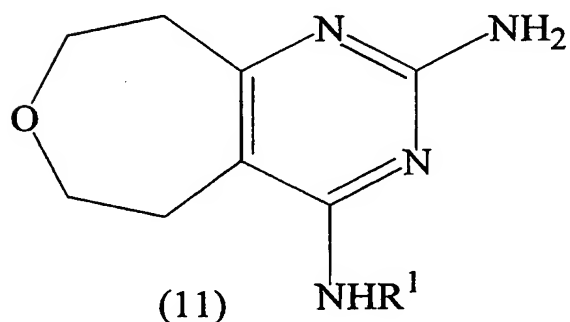
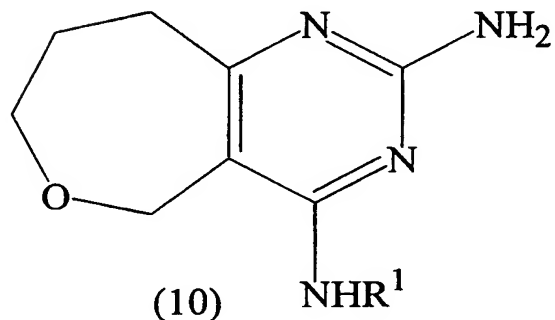
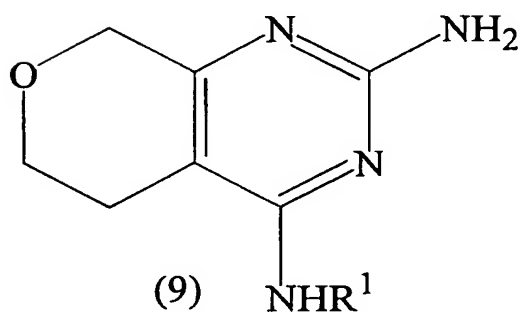
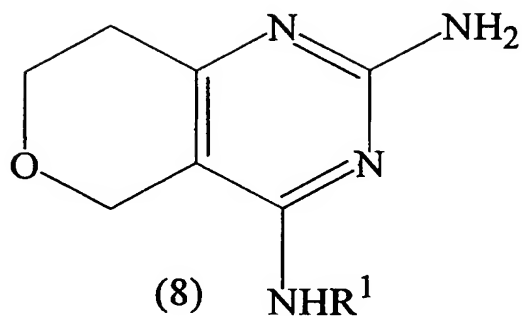
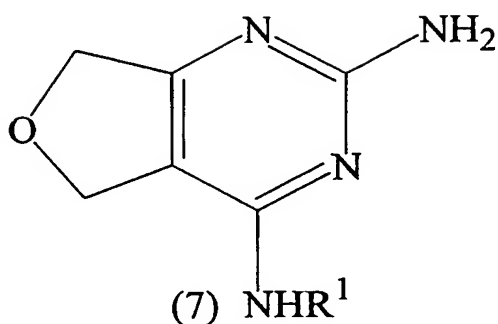


5

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって炭素数3から5のアレキレンとなって該アルキレン鎖のメチレンが酸素原子で置換された基としては、例えば、オキシビスメチレン、オキシメチレンエチレン、オキシビスエチレン等が挙げられる。具体的には下記の式(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)等が挙げられる。

10

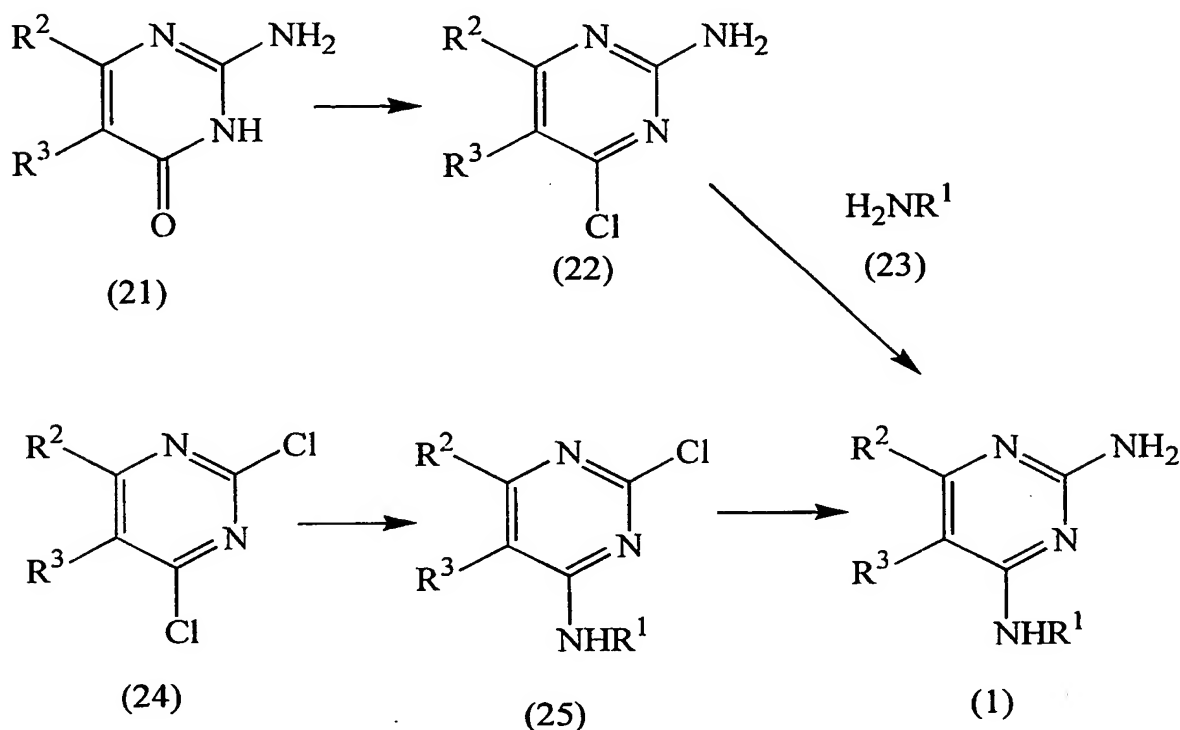




本発明の医薬の有効成分であるピリミジン誘導体は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。

- 5 酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、りんご酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。また、本発明のピリミジン誘導体またはその薬学上許容される塩には水和物
- 10 等の溶媒和物も含まれる。

本発明の式（１）で表される化合物は以下の方法およびそれに準じた方法で製造することができる。



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、式（１）と同じ意味を表わす。）

## 5 製造法 1

化合物（２１）をオキシ塩化リンと反応させることにより化合物（２２）を得ることができる。反応は、必要に応じて溶媒を加えてもよい。溶媒としては、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒などが挙げられる。反応には、場合により $N,N$ -ジメチルアミノピリジンなどの反応助剤を用いてもよい。反応温度としては、約

10 室温から溶媒の還流温度付近の範囲が挙げられる。

化合物（２２）は、化合物（２３）と反応させ、本発明化合物（１）を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（以下THFと略す。）、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、エタノール、２-プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す。）、アセトニトリルなどの不活性溶媒などが挙げられる。反応は、必要に応じてトリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭

酸カリウムなどの無機塩基を添加してもよい。反応温度は、例えば室温から溶媒の沸点付近の温度範囲から選択される。

## 製造法2

- 5 化合物(24)と化合物(23)を反応させて化合物(25)を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、THF、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、エタノール、2-プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、DMF、アセトニトリルなどの不活性溶媒などが挙げられる。反応は、必要に応じてトリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭
- 10 酸カリウムなどの無機塩基を添加してもよい。反応温度は、例えば室温から溶媒の沸点付近の温度範囲から選択される。

化合物(25)は、溶媒中アンモニアと反応させることにより本発明化合物(1)を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒などが

15 挙げられる。反応は、オートクレーブ中、約室温から約200℃までの温度範囲で行う。

また、化合物(25)は、アジ化ナトリウムと反応後、トリフェニルホスフィンで還元することによっても本発明化合物(1)を得ることができる。アジ化ナトリウムとの反応は、DMFなどの不活性溶媒中行う。反応温度は、約室温から溶媒の沸点付近

20 範囲から選択される。トリフェニルホスフィンによる還元は、THFなどのエーテル系溶媒中で行う。反応温度は、約室温から溶媒の沸点付近の温度範囲から選択される。

式(1)で表される本発明に含まれる化合物またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で

25 精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン

系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.) に詳しく記されている。

本発明のピリミジン誘導体またはその薬学上許容される塩は水和物等の溶媒和物を形成することがあり本発明はこれらも含む。

本発明に含まれる化合物は、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、α-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させることもできる。

また本発明化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン（例えばα-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光

学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理し、フリー体を得ることもできる。

本発明のピリミジン誘導体は経口的または非経口的に投与することができる。

経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレ

ングリコールまたは／及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジ

ン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及び／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蠟等が挙げられる。

ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ペンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。

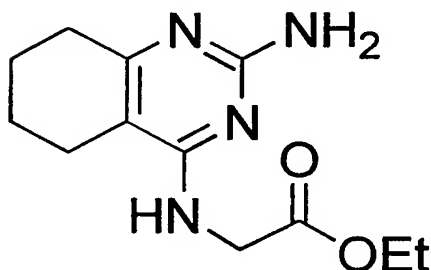
本発明化合物を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与できる。

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

### 実施例

以下に、実施例／参考例／試験例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これらによってなんら限定されるものではない。

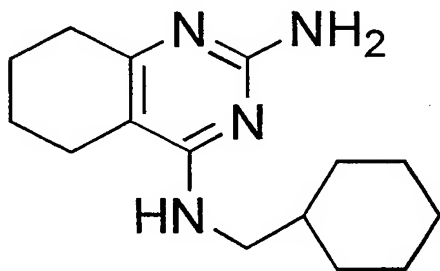
実施例1 エチル-2-[(2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]アセテート



4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (100mg, 0.545 mmol)、トリエチルアミン(221mg, 2.18mmol)およびブタノール(3 ml)の懸濁液中にグリシンエチルエステル塩酸塩(152mg, 1.10mmol)を室温で加えた。90℃で4時間攪拌後、反応液を水に空けクロロホルムで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) で精製し、標題化合物(98.3 mg, 72.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.78 (4H, m), 2.30 (2H, m), 2.55 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7.0Hz), 4.76 (2H, bs), 5.13 (1H, bs).

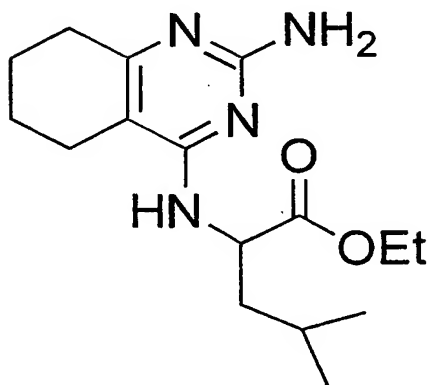
実施例2 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-(シクロヘキシルメチル) アミン



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (107mg, 0.58mmol)、トリエチルアミン(221mg, 2.18mmol)、シクロヘキシルメチルアミン(132mg, 1.17mmol)およびnブタノール(3 ml)の混合液を80から90℃で4時間反応を行った。実施例1の方法に準じて後処理を行い、標題化合物(102 mg, 67.9 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.97 (2H, m), 1.22 (3H, m), 1.56 (1H, m), 1.76 (9H, m), 2.21 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.28 (2H, t, J=6.8Hz), 4.71 (1H, bt), 5.03 (2H, bs).

実施例3 エチル-2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ]-4-メチルペンタノエート



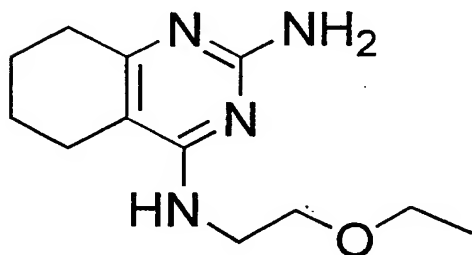
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (117mg, 0.64mmol)、トリエチルアミン(259mg, 2.56mmol)、dlロイシンエチルエステル塩酸塩



(250mg, 1.28mmol)およびnブタノール(2 ml)の混合液を80から90℃で6時間反応を行った。実施例1の方法に準じて後処理を行い、標題化合物(104.3 mg, 72.1 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92 (6H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.70 (3H, m), 1.79 (4H, m), 2.29 (2H, m), 2.54 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 4.80 (1H, m), 4.88 (2H, bs), 4.90 (1H, bs).

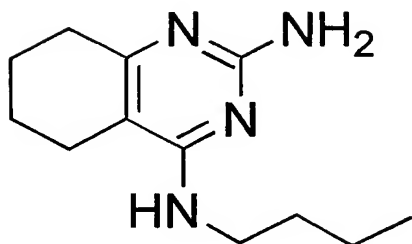
実施例4 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-(2-エトキシエチル)アミン



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (100mg, 0.545 mmol)、トリエチルアミン(221mg, 2.18mmol)およびジメチルホルムアミド (2 ml)の懸濁液中へエトキシエチルアミン(98 mg, 1.10mmol)を室温に加えた。90℃で2.5時間攪拌し、反応液を水に空けクロロホルムで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をプレパラティブTLC (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製することにより標題化合物(41.7 mg, 32.4%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.22 (3H, t, J=6.8Hz), 1.80 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.59 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=6.8Hz), 3.62 (4H, m), 5.17 (1H, bt), 5.30 (2H, bs).

実施例5 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-ブチルアミン



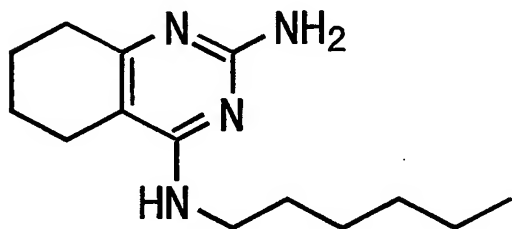
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (100mg, 0.545mmol) およびブチルアミン (2 ml) の懸濁液を 90℃ で 4 時間攪拌し、反応液を  
 5 水に空けクロロホルムで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をカラムクロマトグラフィ  
 - (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) で精製し、標題化合物 (94.5 mg, 78.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (3H, t, J=7.0Hz), 1.36 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.78 (4H, m), 2.31 (2H, m), 2.58 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=7.0Hz), 6.00 (1H, bs), 6.03 (1H, t like), 7.34 (1H, bs).

10

実施例 6 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-ヘキシルアミン

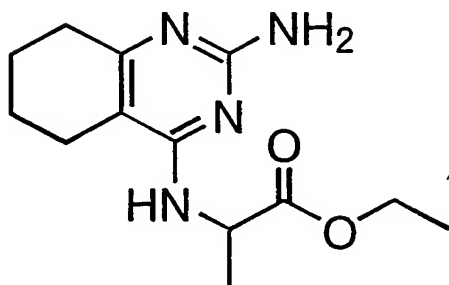
実施例 5 の方法に準じて反応を行い上記化合物を得た。



15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (3H, m), 1.32 (6H, m), 1.59 (2H, m), 1.81 (4H, m), 2.21 (2H, m), 2.62 (2H, m), 3.44 (2H, q, J=7.0Hz), 4.99 (1H, bs), 5.73 (2H, br s).

実施例 7 エチル-2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン

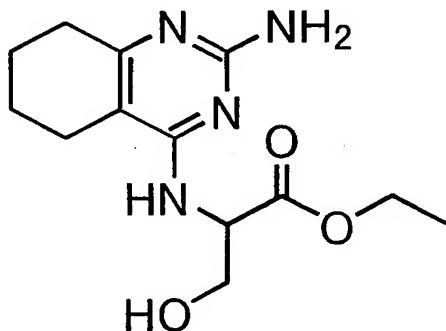
ー４－イル) アミノ] プロパノエート



- 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン (100mg, 0.545 mmol)、トリエチルアミン(221mg, 2.18mmol)およびジメチルホルムアミド (4 ml)の懸濁液中へ2-アミノプロピオン酸エチルエステル塩酸塩(167 mg, 1.09mmol)を室温に加えた。100℃で2.5時、撹拌した。反応液を水に空けクロロホルムで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、標題化合物(42.1 mg, 29.3%)を得た。
- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.07 (brd, 1H, J = 6.8 Hz), 4.79-4.69 (m, 3H), 4.21 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 4H), 1.47 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

実施例8 エチル-2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ] -3-ヒドロキシプロパノエート

実施例7の方法に準じて反応を行い上記化合物を得た。

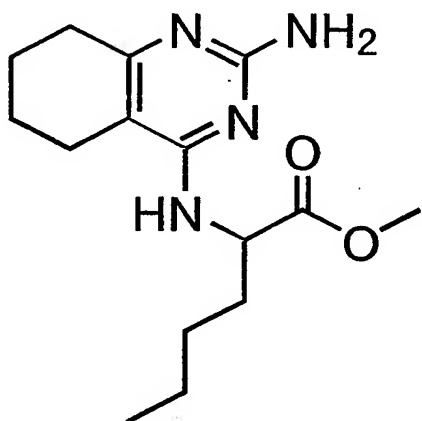


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.63 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 4.84-4.76 (m, 3H), 4.2

6-4.20 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H,  $J = 11.0, 3.1$  Hz), 3.94 (dd, 1H,  $J = 11.0, 1.9$  Hz), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

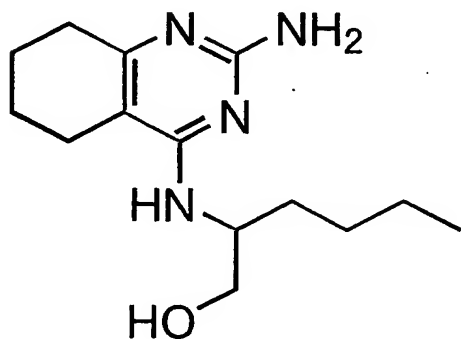
5 実施例9 メチル-2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ] ヘキサノエート

実施例7の方法に準じて反応を行い上記化合物を得た。



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.94 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.7  
10 4 (brs, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.92-0.87 (m, 3H).

実施例10 2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ] ヘキサノール

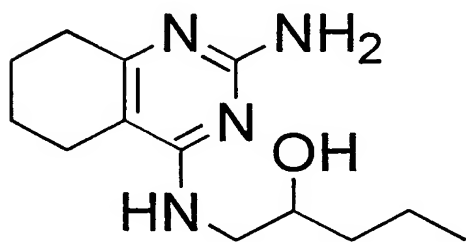


15 メチル-2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]

] ヘキサノエート(122 mg, 0.417 mmol)をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶かし、0℃  
 でリチウムアルミニウムハイドライド(15 mg, 0.417 mmol)を加え、室温に戻した。  
 反応液を冷却し、0℃でテトラヒドロフラン(10 ml)を滴下、次いで水(1 ml)を滴下  
 した。更に1 M 水酸化ナトリウム水溶液を固まりが生じるまで加えた。反応液に硫  
 5 酸マグネシウムを加え、ろ過した。ろ液に飽和重曹水とクロロホルムを加え抽出をし  
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を  
 減圧下留去した。残渣をプレパラティブTLC(15 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、標題化  
 合物(27 mg, 24.5 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.46 (brs, 1H), 4.97 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.50 (brs, 2H),  
 10 4.20-4.10 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J = 11.0, 3.1 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 11.0, 6.6 Hz),  
 2.60-2.50 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.70-1.45 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 4H), 0.93-0.88 (m, 3H).

実施例 11 1-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)  
 15 アミノ]ペンタン-2-オール



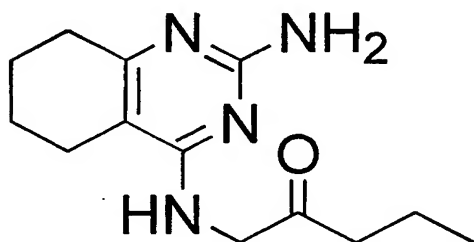
4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン(184 mg, 1 mmol), 2-ヒドロキシペンチルアミン塩酸塩(140 mg, 1 mmol)トリエチルアミン(202 mg, 2 mmol)およびDMF 1 mlの混合液を浴温80-90℃で5時間保温した。溶媒  
 20 を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH aq. 100:10:0.4)にて精製し、210 mgの粗結晶を得た。粗結晶にアンモニア水5 mlとクロロホルム30 mlを加え、抽出した。有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去し、標題化合物(128 mg, 51%)を得

た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.93 (1H, brm), 4.62 (2H, brs), 3.75–3.85 (1H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.33–3.44 (1H, m), 2.50–2.54 (2H, m), 2.20–2.22 (2H, m), 1.77–1.79 (4H, m), 1.38–1.54 (4H, m), 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz)

5

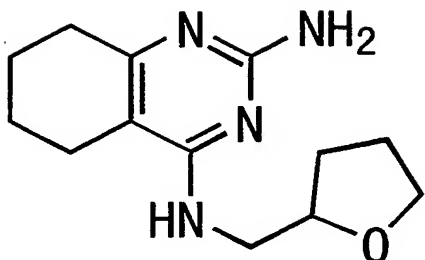
実施例 12 1-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]ペンタン-2-オン



1-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]ペンタン-2-オール (120 mg, 0.479 mmol) のジクロロメタン (20 ml) の溶液中へ、ピリジニウムクロクロメート (517 mg, 23.97 mmol) を加え 3.5 時間攪拌した。シリカゲル 10 g を加え、ろ過し、シリカゲルを 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> で洗浄した。ろ液を集め、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH aq. = 100:5:0.4) にて精製し、標題化合物 (32 mg, 26%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.36 (1H, brs), 4.62 (2H, brs), 4.28 (2H, d, J=4.0 Hz), 2.46–2.57 (4H, m), 2.30–2.32 (2H, m), 2.02 (1H, brm), 1.65–1.81 (6H, m), 0.96 (3H, t, J=7.3 Hz)

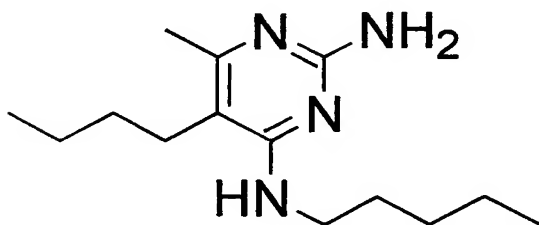
実施例 13 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミン



4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン(184 mg, 1 mmol)、テトラヒドロフルフリルアミン(101 mg, 1 mmol)およびジエチレングリコールジエチルエーテル 1 mlの混合液を100から110℃で2時間保温した。反応液を酢エチ50 ml、飽和重曹水20 mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH aq. = 100:10:0.4)にて精製し、標題化合物(80 mg, 32.3 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ; 4.98 (1H, brs), 4.87 (1H, brs), 4.01-4.11 (1H, m), 3.71-3.92 (3H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.14 (1H, brm), 2.54-2.58 (2H, m), 2.22-2.24 (2H, m), 1.77-2.07 (8H, m)

実施例 14 N-(2-アミノ-5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

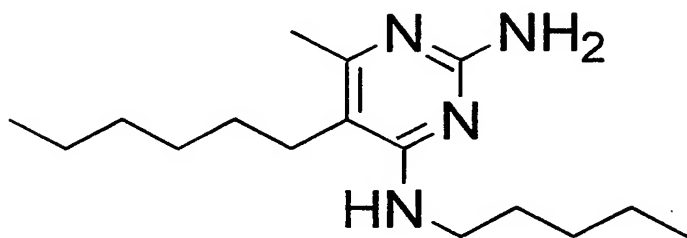


5-ブチル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン(100 mg, 0.5 mmol)およびアミルアミン(2 ml)の混合液を11時間還流した。反応液を冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 1:20)で精製することにより油状物として 標題化合物(98 mg, 78%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.93 (6H, m), 1.37 (8H, brm), 1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s),

2.32 (2H, m), 3.44 (2H, q-like), 4.96 (1H, br), 5.59 (2H, br)

実施例 15 N-(2-アミノ-5-ヘキシル-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

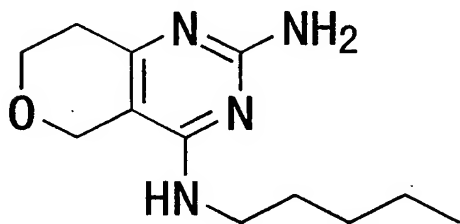


5

4-クロロ-5-ヘキシル-6-メチルピリミジン-2-イルアミン (1.00 mg, 0.44 mmol) とアミルアミン (2 ml) の混合液を 1 1 時間還流した。反応液を冷却し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 1:20) で精製し、油状物として標題化合物 (107 mg, 87%) を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (TMS / CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.91 (6H, m), 1.36 (12H, brm), 1.60 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.31 (2H, m), 3.43 (2H, q-like), 4.90 (1H, br), 5.50 (2H, br)

実施例 16 N-(2-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-d] ピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



15

4-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ [4,3-d] ピリミジン-2-イルアミン (29.3 mg, 0.158 mmol), およびアミルアミン (1.0 ml) の混合液を 2. 5 時間還流した。反応後、実施例 7 と同様の後処理を行い標題化合物 (22.3 mg, 59%) を得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.86 (brs, 2H), 4.40 (d, 2H, J = 1.1 Hz), 4.09 (brs, 1H), 3.94 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.41 (dt, 2H, J = 7.1, 5.4 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.96-0.86 (m, 3H).



実施例 17 N-(2-アミノ-6-ブチル-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

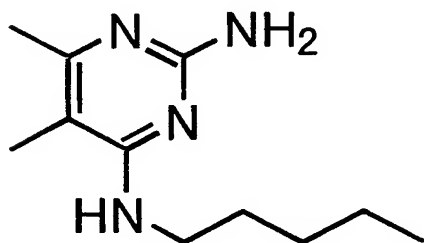


- 5 4-ブチル-6-クロロ-5-メチルピリミジン-2-イルアミン(93.5 mg, 0.47 mmol)とアミルアミン(1.5 ml)混合液を8時間還流した。反応後実施例7と同様の後処理を行い標題化合物(50 mg, 42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.93 (6H, t $\times$ 2), 1.37 (6H, m), 1.57 (4H, m), 1.91 (3H, s), 2.51 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.61 (1H, bs), 4.98 (2H, bs

10 ).

実施例 18 N-(2-アミノ-5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



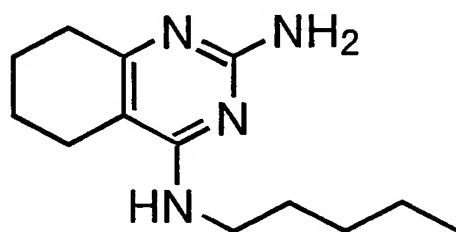
- 15 N-(2-クロロ-5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン(131 mg, 0.575 mmol)および5M アンモニア-エタノール(40 ml)の混合液を170℃で10時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、プレパラティブTLC(20% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ )で精製を行い、標題化合物(4.2 mg, 3.5%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.17 (brs, 2H), 4.56 (brs, 1H), 3.82-3.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.94-0.

20

89 (m, 3H).

実施例 19 N-(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-ペンチルアミン



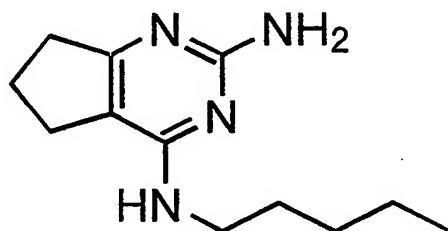
5

N-(2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-ペンチルアミンを出発原料に用い実施例 18の方法に準じて反応を行い標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.11 (brs, 2H), 4.52 (brs, 1H), 3.86-3.52 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H).

10

実施例 20 N-(2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



15

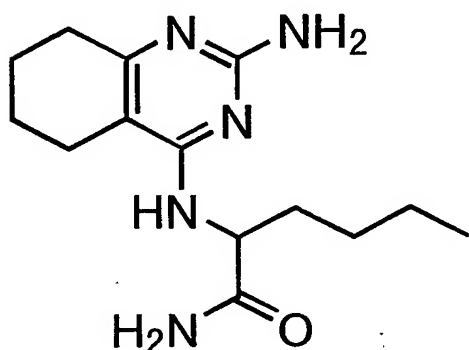
2-クロロ-N-ペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-アミンを出発原料に用い実施例 18の方法に準じて反応を行い標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.89 (brs, 2H), 4.31 (brs, 1H), 3.46-3.88 (m, 2H), 2.75 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.07 (tt, 2H, J = 7.7

20

, 7.7 Hz), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H).

実施例21 2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ]ヘキサノアミド



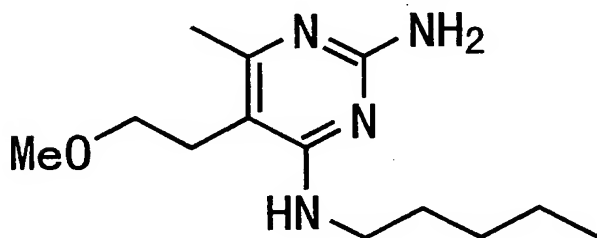
5

メチル2-[(2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ]ヘキサノエート (520 mg, 1.77 mmol) と 5 M NH<sub>3</sub>/ EtOH (60 ml) の混合液を 120℃で24時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、標題化合物 (67.7 mg, 7.6 %)を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.26 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 5.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.58 (brs, 2H), 4.46 (dt, 1H, J = 8.1, 7.9 Hz), 2.43-2.21 (m, 4H), 1.85-1.56 (m, 6H), 1.34-1.13 (m, 4H), 0.92-0.77 (m, 3H).

実施例22 N-(2-アミノ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

15

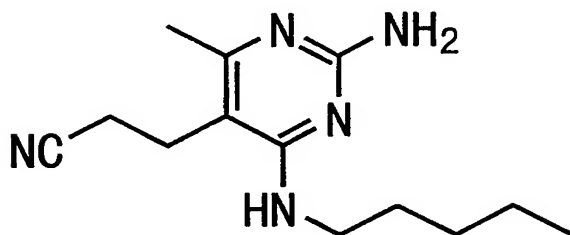


4-クロロ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン(150 mg, 0.74 mmol)、アミルアミン(0.86 ml)およびジオキサン(1.5 ml)の混合液を90℃で7時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムと飽和重曹

水を加え、抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製し、標題化合物(108 mg, 57.5 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92 (3H, t, J=6.6), 1.40-1.32 (4H, m), 1.57 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.9), 3.31-3.38 (5H, m), 3.50 (2H, t, J=5.9), 4.72 (2H, br s), 5.62 (1H, m).

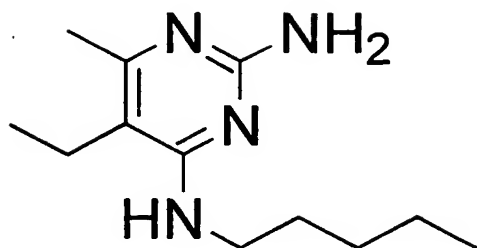
実施例23 3-[2-アミノ-4-メチル-6-(ペンチルアミノ)ピリミジン-5-イル]プロパンニトリル



3-(2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イル)プロパンニトリル(500 mg, 2.54 mmol)、アミルアミン(2.94 ml)およびジオキサン(5 ml)の混合液を90℃で8.5時間保温した。実施例23の方法に準じて後処理を行い標題化合物(346 mg, 55.0 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92 (3H, t, J=6.9), 1.35 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=7.9), 2.75 (2H, t, J=7.9), 3.40 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.65 (2H, brs).

実施例24 N-(2-アミノ-5-エチル-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



4-クロロ-5-エチル-6-メチルピリミジン-2-イルアミン(400 mg, 33 mmol), アミルアミン(1.35 ml)およびジオキサン(5 ml)の混合液を17時間95-100℃で保温した。実施例23と同様の後処理を行い、標題化合物(301 mg, 58.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (3H, t, J=6.9), 1.06 (3H, t, J=7.6), 1.23-1.43 (4H, m), 1.59 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.35 (2H, q, J=7.6), 3.40 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.61 (2H, brs).

#### 10 実施例25

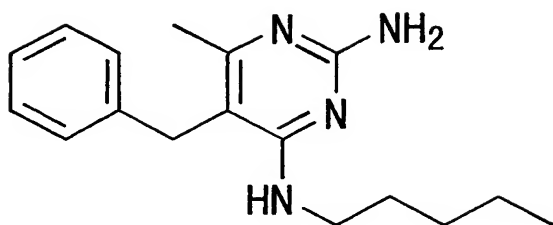
実施例23の方法に準じて反応を行い以下の化合物を得た。

1-[(2-アミノ-5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-イル) アミノ]ペンタン-2-オール



15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (6H, t), 1.45 (8H, m), 2.34 (3H, s), 2.37 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.48 (1H, s), 3.76 (2H, m), 6.10 (1H, brs), 6.32 (2H, brs).

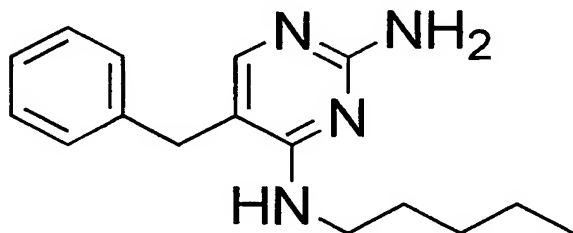
実施例26 N-(2-アミノ-5-ベンジル-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



5-ベンジル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン(500 mg, 2.14 mmol)、アミルアミン(1.24 ml)およびジオキサン(4 ml)の混合液を95-100℃で19時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、残渣ヘクロロホルムと飽和重曹水を加え抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>)で精製を行い標題化合物(546 mg, 89.7 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 0.81(3H, t, J=7.3), 1.05(2H, m), 1.19(2H, m), 1.35(2H, m), 2.28(3H, s), 3.27(2H, m), 3.76(2H, s), 4.30(1H, m), 4.64(2H, brs), 7.12-7.31(5H, m, H), 0.94-0.89 (m, 3H).

実施例27 N-(2-アミノ-5-ベンジルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

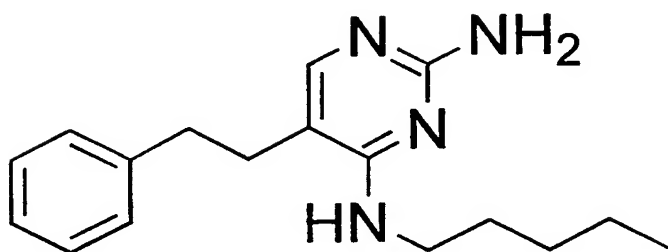


5-ベンジル-4-クロロピリミジン-2-イルアミン(350 mg, 0.74 mmol)、アミルアミン(0.74 ml)およびジオキサン(4 ml)の混合液を8時間90-100℃で保温した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にエーテルおよび飽和重曹水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH : CHCl<sub>3</sub> 70 : 1)で精製を行い標題化合物(355 mg, 82.2 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 0.82(3H, t, J=6.9), 1.04(2H, m), 1.21(2H, m), 1.35(2H, m)

), 3.26(2H, m), 3.66(2H, s), 4.26(1H, m), 4.64(2H, brs), 7.16-7.33(5H, m), 7.68(1H, s).

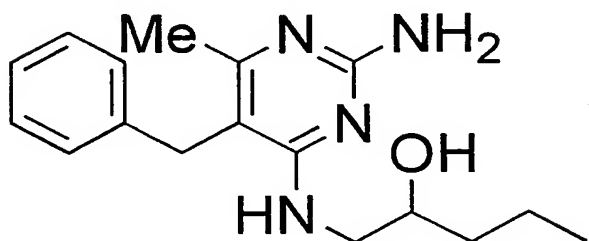
実施例28 N-(2-アミノ-5-フェネチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン



4-クロロ-5-フェネチルピリミジン-2-イルアミン(234 mg, 1 mmol), アミルアミン(0.58 ml)およびジオキサン(2 ml)の混合液を8.5時間95-100℃で保温した。実施例27と同様の後処理を行い、標題化合物(227 mg, 79.7%)を得た。

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 0.91(3H, t, J=6.9), 1.25-1.42(4H, m), 1.50(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.3), 2.84(2H, t, J=7.3), 3.31(2H, m), 4.27(1H, m), 4.60(2H, brs), 7.15-7.33(5H, m), 7.56(1H, s).

実施例29 N-(2-アミノ-5-ベンジル-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-ペンタン-2-オール

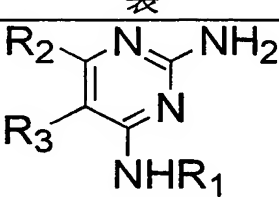
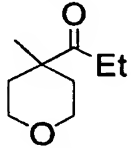
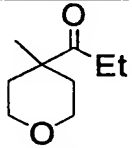
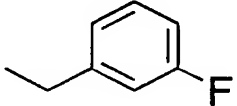
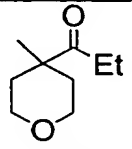
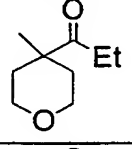
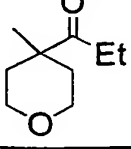
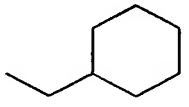


5-ベンジル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン(1.5 g, 6.42 mmol)、2-ヒドロキシペンチルアミン塩酸塩(990 mg, 7.06 mmol)、トリエチルアミン(1.4g, 14.18 mmol)およびジエチレングリコールジエチルエーテル5 mlの混合液を浴

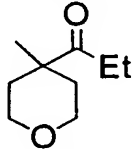
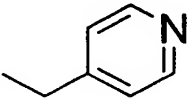
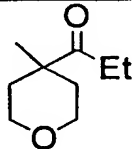
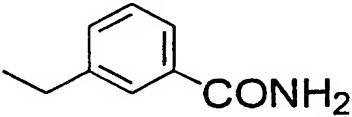
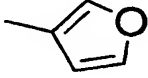
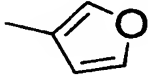
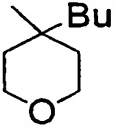
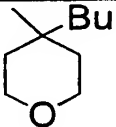
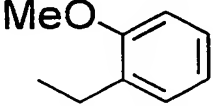
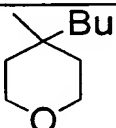
温 90-100℃で15時間保温した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH aq. 100:10:0.4) にて精製し、標題化合物 (800 mg, 41.5 %) を得た。

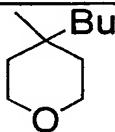
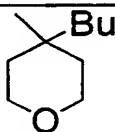
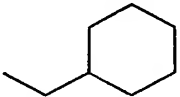
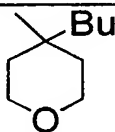
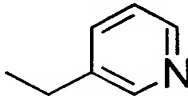
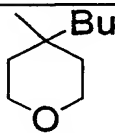
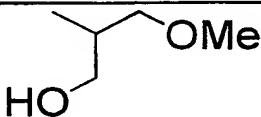
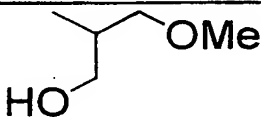
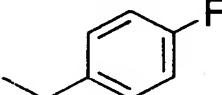
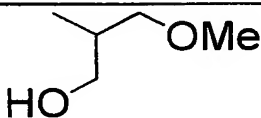
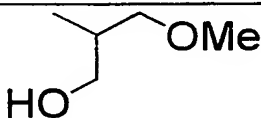
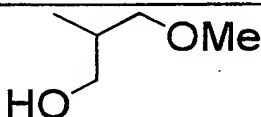
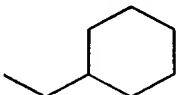
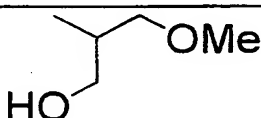
<sup>1</sup>H NMR (TMS / CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.18-1.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.17-3.27 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.78 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.76 (3H, br), 7.23 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.28-7.33 (3H, m)

実施例30 以下の表に示すピリミジン誘導体も上記実施例と同様にして製造することが出来る。

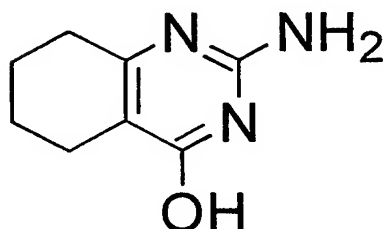
<div style="text-align: center;">           表   </div>			
No.	R 1	R 2	R 3
1		-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me
2		-Me	
3		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
4		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
5		-Me	



No.	R 1	R 2	R 3
6		-Me	
7		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>3</sub> Me
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Me	
1 0	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>
1 1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
1 2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Me	
1 3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-Et	
1 4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
1 5		-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me
1 6		-Me	
1 7		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN

No.	R 1	R 2	R 3
1 8		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
1 9		-Me	
2 0		-Me	
2 1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
2 2		-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me
2 3		-Me	
2 4		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
2 5		-Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
2 6		-Me	
2 7		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

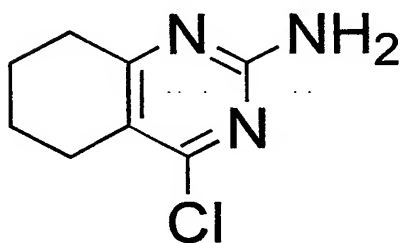
参考例1 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン  
(1-1) 2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-オール



エチル 2-オキシシクロヘキサンカルボキシレート (41 g, 241 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液中へグアニジン炭酸塩 (26.0 g, 289 mmol) を室温攪拌下、加えた。その後、反応液を 1 時間還流した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水で洗浄し、次にメタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (35.5 g, 89%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.64 (brs, 1H), 6.18 (brs, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 4H).

(1-2) 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン



2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-オール (20.0 g, 121 mmol) とトルエン (150 ml) の懸濁液中へオキシ塩化リン (55.7 g, 363 mmol) を 90 °C で滴下した。滴下後 1 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。0 °C で残渣を 28 % アンモニア水に空けた。固形物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) で精製することにより標題化合物 (13.5g, 60%) を得た。

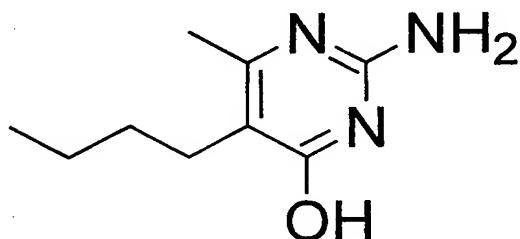
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.69 (brs, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  168.4, 161.0, 160.1, 114.8, 31.8, 24.3, 22.1, 21.

7.

参考例2 5-ブチル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

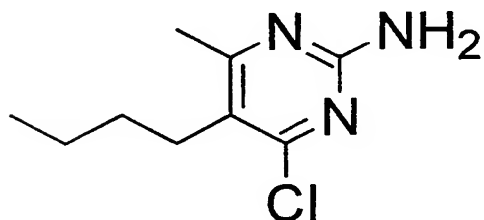
5 (2-1) 2-アミノ-5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-オール



エチル-2-アセチルヘキサノエート(5.59 g, 30 mmol)、グアニジン炭酸塩(6.49 g, 30 mmol)およびエタノール(20ml)の混合液を11時間還流した。反応液を氷冷し、析出晶をろ取した。得られた結晶をエタノールで洗浄し、減圧下乾燥を行い2-

10 アミノ-5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-オール(2.59 g, 47%)を得た。

(2-2) 5-ブチル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

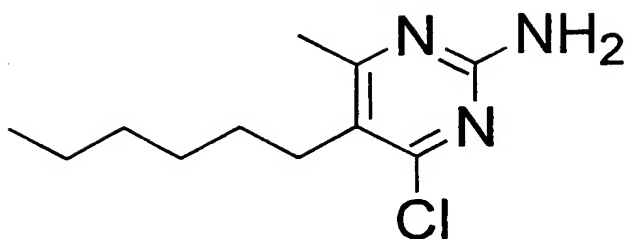


2-アミノ-5-ブチル-6-メチルピリミジン-4-オール(1.0 g, 5.52 mmol)とオキシ塩化リン(12 ml)を3時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nヘキサン：酢酸エチル 2：1)で精製し、標題化合物(325 mg, 29%)を得た。

15

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.37-1.50 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (2H, m), 5.01 (2H, brs).

20 参考例3 4-クロロ-5-ヘキシル-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

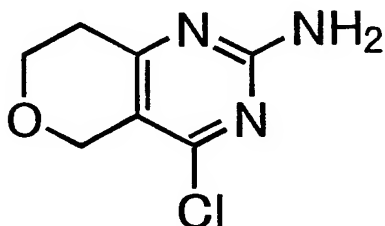


参考例2の方法に準じて反応を行った。エチルー2-アセチルオクタノエート(6.4  
3 g, 30 mmol)を原料に用いて反応を行い2-アミノ-5-ヘキシル-6-メチルピ  
リミジン-4-オール(4.70 g, 74%)を得た。得られた2-アミノ-5-ヘキシル  
5 -6-メチルピリミジン-4-オール(1 g, 4.78 mmol)とオキシ塩化リン(12 ml)  
との反応で標題化合物(196 mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.31-1.52 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.59  
(2H, m), 4.95 (2H, brs).

10 参考例4 4-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イ  
ルアミン

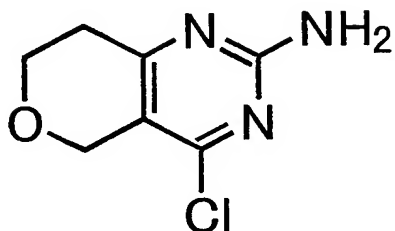
(4-1) 2-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-4-オ  
ール



15 参考例2の方法に準じて反応を行った。エチルー4-オキソテトラヒドロ-2H-  
ピラノ-3-カルボキシレート(600 mg, 3.49 mmol)を原料に用いて反応を行い、2  
-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-4-オール(230 mg,  
39%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.78 (brs, 1H), 6.34 (brs, 2H), 4.24 (brs, 2H  
20 ), 3.78 (t, 2H,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 2.36 (t, 2H).

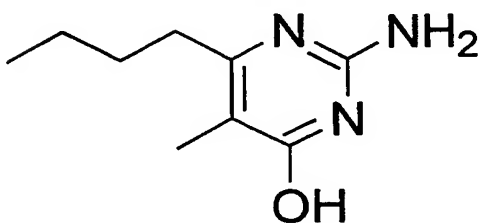
(4-2) 4-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イルアミン



2-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[4,3-d]ピリミジン-4-オール (562 mg, 3.36 mmol) とオキシ塩化リン(3 ml)との反応で標題化合物 (136 mg, 22%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.10 (brs, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.99 (t, 2H,  $J = 5.4$  Hz), 2.78 (t, 2H,  $J = 5.4$  Hz).

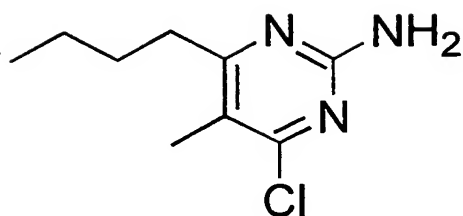
10 参考例5 4-ブチル-6-クロロ-5-メチルピリミジン-2-イルアミン  
(5-1) 2-アミノ-6-ブチル-5-メチルピリミジン-4-オール



参考例2の方法に準じて反応を行った。エチル 2-メチル-3-オキソヘプタノエート(1.06 g, 5.69 mmol)を原料に用いて反応を行い、2-アミノ-6-ブチル-5-メチルピリミジン-4-オール(420 mg)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.30 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.32 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.18 (2H, bs), 10.69 (1H, bs).

(5-2) 4-ブチル-6-クロロ-5-メチルピリミジン-2-イルアミン

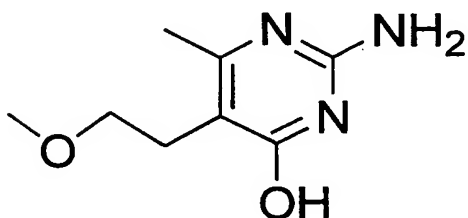


2-アミノ-6-ブチル-5-メチルピリミジン-4-オール(0.82g, 4.52mmol)とオキシ塩化リン(10 ml)との反応で標題化合物 (720 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.40 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=7.3Hz), 5.73 (2H, bs).

参考例6 4-クロロ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

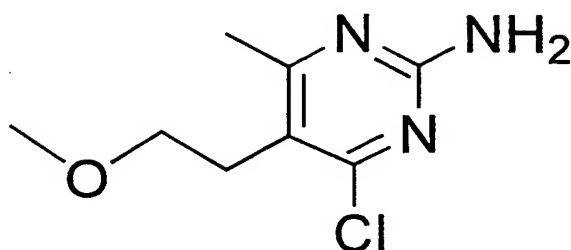
(6-1) 2-アミノ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-4-オール



エチル-2-(2-メトキシエチル)-3-オキソブタノエート(4 g, 21 mmol)、グアニジン炭酸塩(2.27 g, 16.3 mmol)およびエタノール(16 ml)の混合物を9時間還流した。エタノール(20 ml)の混合物を10時間還流した。冷却後結晶をろ取り結晶を水、エタノール最後にエーテルで洗浄し、標題化合物(1.24 g, 31.9 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.06 (3H, s), 2.49-2.54 (4H (2H), m, overlapped with DMSO), 3.22 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=7.3), 6.40 (2H, brs), 10.90 (1H, brs).

(6-2) 4-クロロ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-2-イルアミン



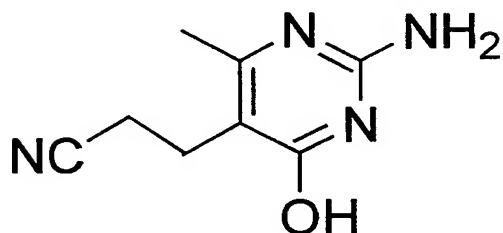
2-アミノ-5-(2-メトキシエチル)-6-メチルピリミジン-4-オール(600 mg, 3.27 mmol)およびオキシ塩化リン(6 ml)の混合液を90℃で5.5時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、残渣へ氷水を加え、そこへ注意深くアンモニア水を加えた。クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル 8：2)で精製を行い標題化合物(200 mg, 30.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.42 (3H, s), 2.91 (2H, t,  $J=7.3$ ), 3.34 (3H, s), 3.51 (2H, t,  $J=7.3$ ), 5.03 (2H, brs).

10

参考例7 3-(2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イル)プロパンニトリル

(7-1) 3-(2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン-5-イル)プロパンニトリル



15

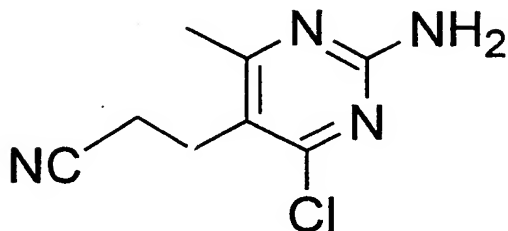
エチル 2-(2-シアノエチル)-3-オキソブタノエート(9 g, 49 mmol)、グアニジン炭酸塩(5.30 g, 29.4 mmol)およびピリジン (49 ml)の混合物を100℃で8時間保温した。参考例6の方法に準じて後処理を行い標題化合物(3.38 g, 38.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.11 (3H, s), 2.58 (4H, s), 6.44 (2H, brs), 10.91 (1H, brs)

20



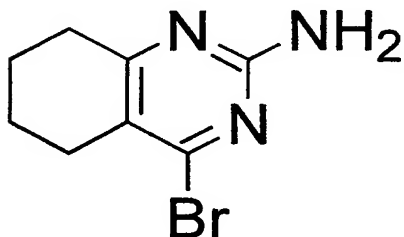
(7-2) 3-(2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-イル) プロパンニトリル



3-(2-アミノ-4-ヒドロキシー-6-メチルピリミジン-5-イル) プロパンニトリル(2 g, 11.2 mmol)およびオキシ塩化リン(13 ml)の混合液を90℃で5時間保温した。参考例6の方法に準じて後処理を行い標題化合物(1.06 g, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.47 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=7.6), 3.02 (2H, t, J=7.6), 5.11 (2H, brs).

10 参考例8 4-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2-イルアミン

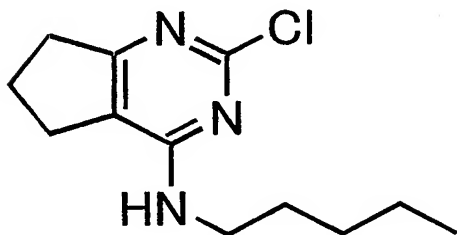


2-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-オール(1.65 g, 10 mmol)とトルエン(16.5 ml)の懸濁液中へ臭化ホスホリル(3 g)を加え浴温90-100℃で2時間保温した。原料の消失を確認し、反応液を氷水に空け、クロロホルムおよび飽和重曹水を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>) で精製し、標題化合物(1.7 g, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.13 (2H, brs), 2.66 (2H, brm), 2.57 (2H, brm), 1.77-1.82 (4H, m)

参考例9 2-クロロ-N-ペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-アミン

(9-1) 2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン

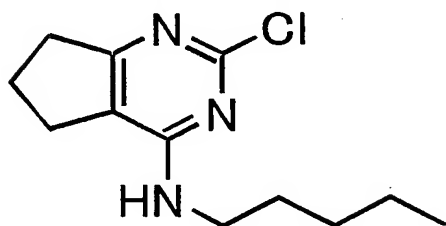


5

6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジオール(359 mg)とオキシ塩化リン(5 ml)を3時間還流した。反応終了後、減圧下濃縮した。残渣を水に空け、クロロホルム抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を濃縮し2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン(410 mg)を得た。

10

(9-2) 2-クロロ-N-ペンチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-アミン



2, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン(410 mg)およびペンチルアミン(1 ml)の混合液を室温で8時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に空けクロロホルム抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を濃縮し標題化合物(296 mg, 65%)を得た。

15

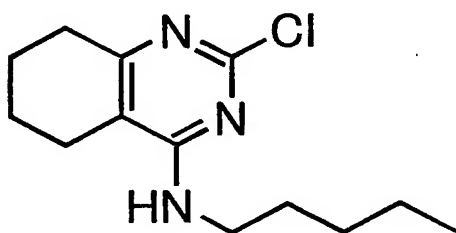
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.56 (brs, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.63 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.13 (tt, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 1.66

20

-1.57 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H).

参考例 10 N-(2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-N-ペンチルアミン

5 参考例 9 の方法に準じて上記化合物を得た。

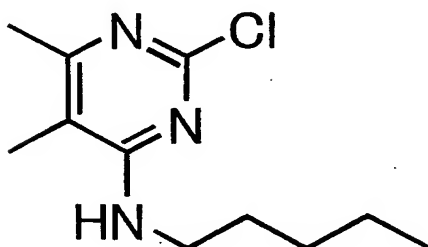


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.64 (brs, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.93-0.89 (m, 3H).

10

参考例 11 N-(2-クロロ-5, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N-ペンチルアミン

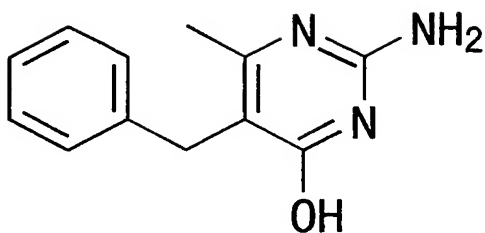
参考例 9 の方法に準じて上記化合物を得た。



15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.65 (brs, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H).

参考例 12

2-アミノ-5-ベンジル-6-メチルピリミジン-4-オール

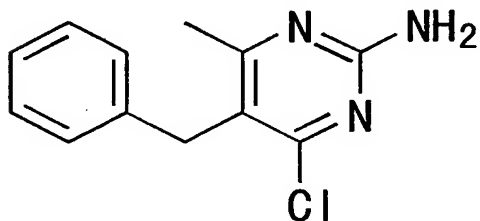


エチル 2-ベンジル-3-オキソブタノエート(6 g, 27.2 mmol)、グアニジン炭酸塩(2.94 g, 16.3 mmol)およびエタノール(20 ml)の混合物を10時間還流した。冷却後結晶をろ取り結晶を水、エタノール最後にエーテルで洗浄し、標題化合物(3.62 g, 61.7 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>) : d 2.01(3H, s), 3.64(2H, s), 6.39(2H, brs), 7.10-7.26(5H, m), 10.89(1H, brs).

### 参考例 13

#### 10 5-ベンジル-4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イルアミン

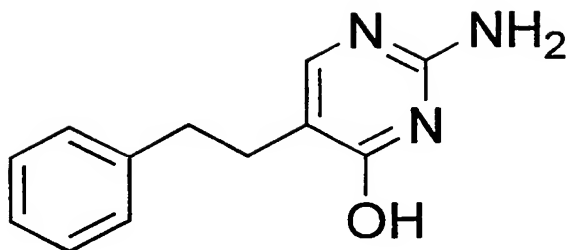


2-アミノ-5-ベンジル-6-メチルピリミジン-4-オール(1.2 g, 5.57 mmol)およびオキシ塩化リン(9 ml)の混合液を90℃で6時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、残渣へ氷水を加え、そこへ注意深くアンモニア水を加えた。クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル 8：2)で精製を行い標題化合物(700 mg, 53.7 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : d 2.30(3H, s), 4.05(2H, s), 5.07(2H, brs), 7.10-7.31(5H, m).

#### 20 参考例 14

#### 2-アミノ-5-フェネチルピリミジン-4-オール



窒素ガス気流下、エーテル(42 ml)中へ金属ナトリウム(966 mg, 42 mmol)を加えた。その混合液中へ、4-フェニルブチリックアシッドエチルエステル8 g (42 mmol) およびエチルホルメート(3.42 g, 42 mmol)の混合液を室温撹拌下30分かけて滴下  
5 した。その後10時間撹拌しケトエステルを調整した。

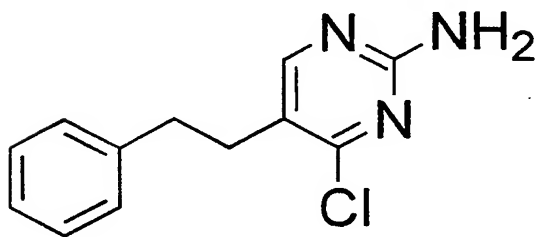
次に窒素ガス気流下、エタノール(42 ml)中へナトリウムエトキシド(3.14 g, 46.2 mmol)を加えた。そこへグアニジン塩酸塩(4.41 g, 46.2 mmol)を添加し30分間撹拌した。塩をろ別し、ろ液を先に調整したケトエステルのエーテル溶液中へ加えた。反応液を加熱し80-90℃で6時間保温した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した  
10 。残渣へ10%クエン酸水溶液を加えpHを8に調整した。酢酸エチルを添加したところ不溶物が析出、これをろ別しエタノール次いでエーテルで洗浄し標題化合物(853 mg, 9.5%)を得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.46(2H, t, J=7.3), 2.73(2H, t, J=7.3), 6.32(2H, brs), 7.16-7.29(5H, m), 10.88(1H, brs).

15

#### 参考例 15

4-クロロ-5-フェニルピリミジン-2-イルアミン



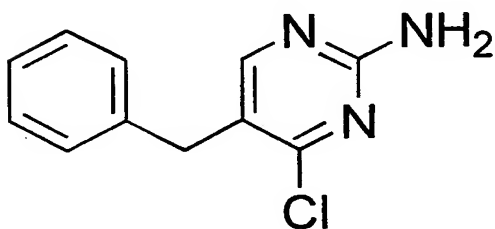
2-アミノ-5-フェニルピリミジン-4-オール(600 mg, 2.79 mmol)および  
20 オキシ塩化リン(5 ml)の混合液を90℃で6時間保温した。反応液を減圧下濃縮し、

残渣へ氷水を加え、そこへ注意深くアンモニア水を加えた。クロロホルムで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル 8：2）で精製を行い標題化合物(265 mg, 40.7 %)を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.87(4H, s), 5.08(2H, brs), 7.15-7.32(5H, m), 7.90(1H, s).

### 参考例 16

5-ベンジル-4-クロロピリミジン-2-イルアミン



- 10 J. Amer. Chem. Soc., 73, 3758-3762(1951)の合成法に準じて合成した。

試験例 1 マウスリンパ節細胞のサイトカイン産生に対する実施例の化合物の作用  
実験方法

#### 1) 動物

- 15 BALB/cマウスは日本チャールスリバー（横浜）より購入し、8週令の雌を使用した。

#### 2) 培地

- D-MEM (High Glucose)培地（日研生物医学研究所（京都）、Code No. CM4402）に5  
6℃、30分にて非働化した牛胎児血清（Fetal Bovine Serum, Characterized, Code N  
o. A-1115-L, HyClone Lab., Logan, Utah）を20%、2-メルカプトエタノール（Sigm  
20 a, St Louis, MO, Code No. M-6250）を50  $\mu\text{M}$ 、ペニシリンを100単位/ml、スト  
レプトマイシンを100  $\mu\text{g/ml}$ （Penicillin-Streptomycin: Gibco-BRL, Code No. 15140  
-122）となるように添加して使用した。

#### 3) 薬剤

化合物はジメチルスルホキシド（ナカライテスク（京都）Code No. 11J）にて、10

0mMとなるように溶解し、培地により最終濃度まで希釈した。

#### 4) 感作およびリンパ節細胞調製

KLH 0.2mgをフロイント完全アジュバント (Difco Lab., Detroit, Michigan, Code No. 3113-60-5) とともにマウス足蹠皮下に注射した (0.1ml)。8日後に膝窩リ

5 リンパ節を摘出し、細胞浮遊液を調製した。

#### 5) 抗原刺激によるサイトカイン産生

リンパ節細胞浮遊液 ( $2.5 \times 10^6$  cells/ml) にKLH (0.1mg/ml) および薬剤を添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下で4日間培養 (Corning 25850, 0.15ml/well) 後、上清中に産生されるサイトカインを特異的なELISA法により定量した。

10 代表的なTh2タイプサイトカインとしてインターロイキン4 (IL-4) 及びインターロイキン5 (IL-5) を、代表的なTh1タイプサイトカインとしてインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を定量した。

#### 6) ELISA法

IL-4の定量は、以下に示すELISA法にて行った。1次抗体として、ラット抗マウスIL-4抗体 (Pharmingen, San Diego, CA, Code No. 18031D, 0.5mg/ml) を炭酸緩衝液にて250倍希釈し、50 $\mu$ l/wellずつ96ウェルプレート (Falcon 3912, Becton Dickinson and company, Franklin Lakes, NJ) にまき、一晚4℃にてコートした。その後、プレートは、3%BSAを含むPBS(-) (塩化カルシウム及び塩化マグネシウムを含まないPhosphate-buffered saline) にてブロッキングした (200 $\mu$ l/well)。プレートを0.05%のポリオキシエチレン・ソルビタン・モノラウレート (Tween 20 (登録商標) ナカライテスク (京都) Code No. 281-51) を含むPBS(-) (PBST) を用いて3回洗浄し、培養上清を50 $\mu$ l/wellずつまき、室温にて4時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-4 (Pharmingen, Code No. 19231W) を使用した。プレートをPBSTを用いて3回洗浄し、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-4抗体 (Pharmingen, Code No. 18042D, 0.5mg/ml) を0.1%BSAを含むPBS(-)にて500倍希釈したものを加え (100 $\mu$ l/well)、室温にて1時間インキュベートした。結合した二次抗体は、ストレプトアビジンアルカリフォスファター

15

20

25

ゼ (Kirkegaard & Perry Lab., Gaithersburg, MD, Code No. 15-30-00) ( $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $100 \mu\text{l}/\text{well}$ ) により検出した。37℃、1時間インキュベートし、プレートをPBSTにより3回洗浄し、PNPP基質 (p-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム、ナカライテスク) ( $1\text{mg}/\text{ml}$ ,  $100 \mu\text{l}/\text{well}$ ) を加えて発色させた。測定にはマイクロプレートリーダー (MTP-120 Microplate reader, Corona Electric) を用いた (波長415nm)。

IFN- $\gamma$  の定量には、1次抗体としてラット抗マウスIFN- $\gamma$  抗体 (Pharmingen, San Diego, CA, Code No. 18181D,  $0.5\text{mg}/\text{ml}$ )、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIFN- $\gamma$  抗体 (Pharmingen, Code No. 18112D,  $0.5\text{mg}/\text{ml}$ ) を用いて同様の方法で行った。検量線作成のため、リコンビナントマウスIFN- $\gamma$  (Pharmingen, Code No. 19301U) を使用した。

IL-5の定量には、1次抗体としてラット抗マウスIL-5抗体 (Pharmingen, San Diego, CA, Code No. 18051D,  $0.5\text{mg}/\text{ml}$ )、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-5抗体 (Pharmingen, Code No. 18062D,  $0.5\text{mg}/\text{ml}$ ) を用いて同様の方法で行った。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-5 (Pharmingen, Code No. 19241W) を使用した。実験は、triplicateで行い、平均値を求めた。

## 7) 結果

実施例10、11、14、19及び25の化合物を被検化合物として用いた。いずれの化合物もIL-4及びIL-5産生を抑制し、IFN- $\gamma$  産生を増強することを確認した。

## 20 試験例2 マウスリンパ節細胞のサイトカイン産生に対する実施例化合物の作用 実験方法

試験例1と同様に、種々の類縁体化合物はジメチルスルホキシド (ナカライテスク (京都) Code No. 11J) にて、100mMとなるように溶解し、培地により最終濃度まで希釈した。抗原感作リンパ節細胞調製法、抗原刺激によるサイトカイン産生法及びはサイトカイン定量法は試験例1で示したとおりの方法で行った。

それぞれの類縁体化合物に関して、種々の濃度でのIL-4産生抑制率を計算して、化合物濃度と抑制率とのグラフより各類縁体化合物の50%抑制濃度(IC50)値を求めた。



代表的なTh2タイプサイトカインとしてIL-4を定量した結果を表1に示す。

表1

実施例番号	IL-4阻害活性IC50( $\mu$ g/ml)	実施例番号	IL-4阻害活性IC50( $\mu$ g/ml)
1	0.6	2	0.6
3	0.5	4	3
5	0.2	6	1
7	0.5	8	1
9	1	10	0.1
11	0.1	12	1
13	10	14	0.1
15	0.4	16	3
17	5	18	0.3
19	0.2	20	0.3
21	0.5	22	0.5
23	0.5	24	0.2
25	0.1		

試験例3：マウスリンパ節細胞のサイトカイン産生に対する実施例の化合物の作用

#### 5 実験方法および結果

試験例1と同様に、種々の類縁体化合物はジメチルスルホキシド（ナカライテスク（京都）Code No. 11J）にて、100mMとなるように溶解し、培地により最終濃度まで希釈した。抗原感作リンパ節細胞調製法、抗原刺激によるサイトカイン産生法及びはサイトカイン定量法は試験例1で示したとおりの方法で行った。

- 10 その結果、実施例26、27及び28の化合物は、いずれもIL-4及びIL-5産生を抑制し、IFN- $\gamma$ 産生を増強することを確認した。

試験例4：マウスリンパ節細胞からのサイトカイン産生に対する実施例化合物の作用  
実験方法

- 15 試験例1と同様に、種々の類縁体化合物はジメチルスルホキシド（ナカライテスク（京都）Code No. 11J）にて、100mMとなるように溶解し、培地により最終濃度まで希釈した。抗原感作リンパ節細胞調製法、抗原刺激によるサイトカイン産生法及びは

サイトカイン定量法は試験例1で示したとおりの方法で行った。

それぞれの類縁体化合物に関して、種々の濃度でのIL-4産生抑制率を計算して、化合物濃度と抑制率とのグラフより各類縁体化合物の50%抑制濃度(IC50)値を求めた。

代表的なTh2タイプサイトカインとしてIL-4を定量した結果を表2に示す。

5 表2

実施例番号	IL-4阻害活性 IC 50 ( $\mu$ g/ml)
26	0.5
27	1
28	2

試験例5： マウス生体内におけるIgE産生に対する実施例の化合物の作用

#### 実験方法

##### 1) 動物

- 10 BALB/cは日本マウスチャールスリバー(横浜)より8週令の雌のマウスを購入し、9日間予備飼育をした後に使用する。

##### 2) 卵白アルブミン感作

- 卵白アルブミン (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) の生理食塩水溶液( $4\mu$ g/ml)と水酸化アルミニウム・アジュバント(Alu-Gel-S; Serva Feinbiochemica GmbH & Co., Code No. 12261) を等量混合してマウス腹腔内に0.5ml投与する。

##### 3) 薬剤投与方法

被検化合物(実施例の化合物)はメチルセルロースに懸濁して、卵白アルブミン感作1時間前及び、感作後1日から12日まで連日1日1回経口投与する。コントロール群にはメチルセルロースのみを投与する。

##### 20 4) 採血及び血漿調製

感作後13日目に麻酔下で眼か静脈叢よりヘパリン処理毛細管で採血し、遠心分離して血漿を調製する。

##### 5) 血中IgE量の測定

血中IgE量の測定はELISA法を用いて行う。1次抗体としてラット抗マウスIgEモノ

クローナル抗体（コード番号7627、ヤマサ醤油株式会社、千葉）、2次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIgEモノクローナル抗体（コード番号7617、ヤマサ醤油株式会社、千葉）を用いて、実施例2と同様な方法で測定する。血漿は500倍希釈して測定し、血中IgE量は、マウスIgE（品番7626ヤマサ醤油、千葉）を用いた標準曲線から算出する。

#### 6) 統計処理法

結果は、t-検定あるいはWelchの検定で統計処理する。

### 試験例6：TNCB誘発接触性皮膚炎に対する作用

#### 10 実験方法

##### 1) 動物

BALB/cは日本チャールスリバー（株）より6-8週令のメスのマウスを購入し、1週間予備飼育した後に使用する

##### 2) 感作

15 マウス腹部を剪毛し、7%2, 4, 6-トリニトロクロルベンゼン(TNCB)のアセトン溶液を0.1ml/頭の用量で塗布して感作する。

##### 3) 耳介肥厚測定法

感作6日後に1%TNCBアセトン溶液をマウス左耳の両面に塗布し、耳介肥厚を惹起し、24時間後の耳介肥厚を測定する。

20 耳介肥厚は、（塗布した左耳の厚さ）－（塗布しない右耳の厚さ）で表現する。

##### 4) 薬物投与法

実施例の化合物0.4 mgをアセトン20  $\mu$ lに溶解し、感作の1～2時間前にマウスの左耳に塗布する。

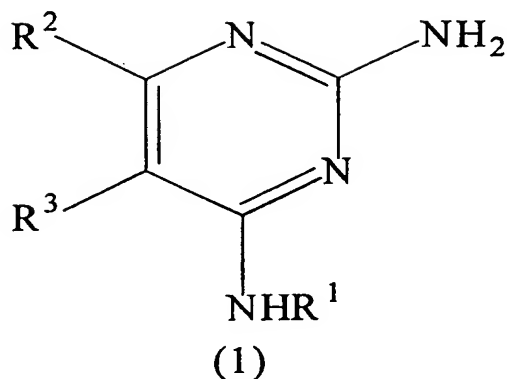
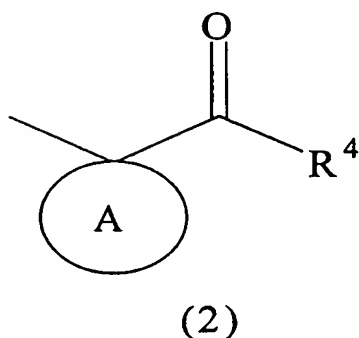
#### 25 産業上の利用可能性

本発明のピリミジン誘導体およびその塩はTh1側の免疫応答を増強し、Th2側の免疫応答を抑制し、さらに、全体としてTh1/Th2のバランスを変化させ

- 、免疫応答を調節する作用を示す。即ち、具体的には、インターフェロン $\gamma$ （I F N $\gamma$ ）等のT h 1タイプサイトカインの産生を増強し、逆にインターロイキン4（I L $\gamma$  4）、インターロイキン5（I L $\gamma$  5）等のT h 2タイプサイトカインの産生を抑制する作用を示すものである。これにより、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感
- 5 染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍あるいは後天性免疫不全症候群（A I D S）等の治療剤または予防剤として使用することができる。

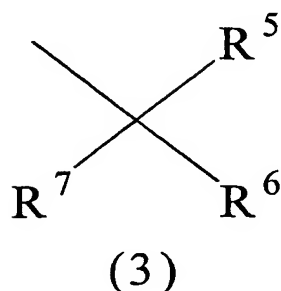
請 求 の 範 囲

[1] 式 (1)

[式中、R<sup>1</sup>は、式 (2)

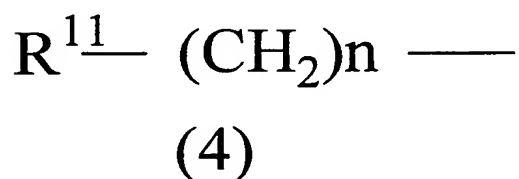
(式中、A環は、置換または無置換の炭素数3から10のシクロアルカン、置換または無置換の炭素数5から10のシクロアルケン、置換または無置換の炭素数7から10のビスシクロアルカン、またはヘテロ原子として酸素または硫黄原子を含む置換または無置換の複素環を表わし、該硫黄原子は、1または2個の酸素原子と結合してスルフィニルまたはスルホニルとなってもよい。R<sup>4</sup>は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基またはOR<sup>8</sup> (R<sup>8</sup>は炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数3から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基または炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基

を表す。)を表わす。)、または式(3)



(式中、 $R^5$ は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；水  
 5 酸基、ハロゲン原子あるいは炭素数1から4のアルコキシ基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；フェニル基；炭素数3から8のシクロアルキル基；ヘテロ原子として酸素原子を1から2個含む5から7員環の飽和複素環；または $C(=O)R^9$  (式中、 $R^9$ は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル  
 10 基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基；または $OR^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は、炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数2から6の低級アルケニル基；炭素数3から6の低級アルキニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基または炭素数4から10のシクロアルキルアルキル基を表  
 15 す。)を表す。)を表し、 $R^6$ は、水素原子；炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基；炭素数6から10のアリール基；ハロゲン原子；炭素数1から4のアルコキシ基あるいは炭素数1から4の低級アルキル基で置換された炭素数6から10のアリール基；カルバモイル基またはヒドロキシメチル基を表し、 $R^7$ は、水素原子または炭素数1から10の直鎖あるいは分枝  
 20 状の低級アルキル基を表す。)を表し、  
 $R^2$ は、水素原子または炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基を表わし、  
 $R^3$ は、① 炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基、② 炭

素数3から6のシクロアルキル基、③以下の( )内の置換基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基(炭素数1から2のアルキルカルバモイル基；炭素数2から4のジアルキルカルバモイル基；炭素数1から4のアルコキシ基；炭素数1から4のアルコキシカルボニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；水酸基；炭素数1から4のアルキルカルボニルオキシ基；ハロゲン原子；アミノ基；炭素数2から4のアシル基で置換されたアミノ基；炭素数1から4の低級アルキル基で置換されたスルフォニルアミノ基；あるいは炭素数1から5のアルコキシカルボニルアミノ基)、または、  
④式(4)



(式中、 $\text{R}^{11}$ はフェニル基、ピリジル基、チエニル基あるいはフリル基を表し、それぞれ1以上の置換基で置換されていてもよい。置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、カルバモイル基、炭素数1から4の低級アルコキシ基あるいは炭素数1から4の低級アルキル基を表す。 $n$ は0から4の整数を表す。ただし、 $\text{R}^{11}$ がフェニル基の時、 $n$ は1～4の整数を表す。)を表す。

または、 $\text{R}^2$ と $\text{R}^3$ は一緒になって、炭素数3～5のアルキレンあるいは該アルキレン鎖のメチレンが酸素原子に置換された基を表す。)である。]

で表されるピリミジン誘導体およびその塩。

[2]  $\text{R}^3$ が、①炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基、②炭素数3から6のシクロアルキル基、または、③以下の( )内の置換基で置換された炭素数1から10の直鎖あるいは分枝状の低級アルキル基(炭素数1から2のアルキルカルバモイル基；炭素数2から4のジアルキルカルバモイル基；炭素数1から4のアルコキシ基；炭素数1から4のアルコキシカルボニル基；炭素数3から6のシクロアルキル基；水酸基；炭素数1から4のアルキルカル

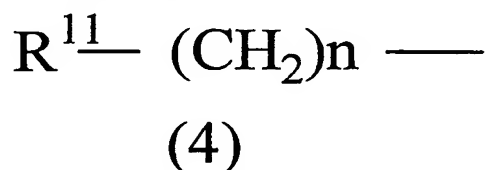
ボニルオキシ基；ハロゲン原子；アミノ基；炭素数2から4のアシル基で置換されたアミノ基；炭素数1から4の低級アルキル基で置換されたスルフォニルアミノ基；あるいは炭素数1から5のアルコキシカルボニルアミノ基）、

または  $R^2$  と  $R^3$  が一緒になって、炭素数3～5のアルキレンあるいは該アルキレン鎖のメチレンが酸素原子に置換された基である[1]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[3]  $R^2$  と  $R^3$  が一緒になってトリメチレンまたはテトラメチレンである[1]または[2]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[4]  $R^3$  が炭素数1から7の直鎖または分枝状の低級アルキル基である[1]または[2]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[5]  $R^3$  が、式(4)

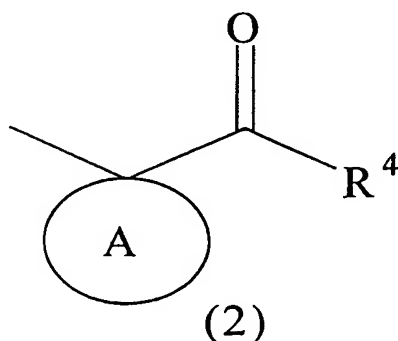


(式中、 $R^{11}$  および  $n$  は前記と同じ意味を表す。) で表わされる[1]記載のピリミジン誘導体およびその塩。

[6]  $R^3$  において、式(4)の  $R^{11}$  がピリジル基、チエニル基あるいはフリル基である[1]または[5]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[7]  $R^3$  において、式(4)の  $n$  が2から4の整数である[1]、[5]または[6]記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

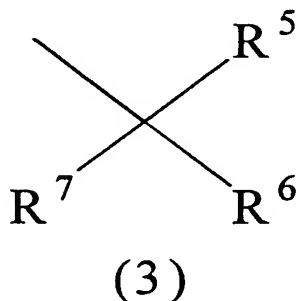
[8]  $R^1$  が、式(2)





[式中、A環およびR<sup>4</sup>は、前記と同じ意味を表す。] である上記[1]から[7]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[9] R<sup>1</sup>が、式(3)



5 [式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、前記と同じ意味を表す。] である上記[1]から[7]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[10] R<sup>1</sup>において、R<sup>5</sup>が炭素数2から4の直鎖の低級アルキル基、または水酸基で置換された炭素数2から4の直鎖の低級アルキル基である上記[1]から[7]又は[9]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

10 [11] [1]から[10]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするタイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答を抑制し、タイプ1ヘルパーT細胞側の免疫応答を増強する免疫調節剤。

[12] [1]から[10]いずれかに記載のピリミジン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするタイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答が異常亢進した疾患の治療剤または予防剤。

[13] タイプ2ヘルパーT細胞側の免疫応答が異常亢進した疾患がアレルギー性疾患である[12]記載の治療剤または予防剤。

[14] アレルギー性疾患が喘息、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎である[13]記載の治療剤または予防剤。

20 に関するものである。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04505

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D239/48, C07D239/95, C07D239/70,  
C07D405/12, C07D491/044, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D239/48, C07D239/95, C07D239/70  
C07D405/12, C07D491/044, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, CAOLD, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-235976, A2 (Agency of Industrial Science and Technology), 25 August, 1992 (25.08.92) (Family: none)	1-14
A	Elslager, Edward F. et al. "Antimalarial drugs. 35." Journal of Medicinal Chemistry; Vol. 17, No.1, p. 75-100 (1974)	1-14
A	US, 3272811, A (Boehringer Ingelheim G.m.b.H.), 13 September, 1966 (13.09.66), (Family: none)	1-14
A	GB, 1152883, A (Union Chimique-Chemische Bedrijven), 21 May, 1969 (21.05.69) (Family: none)	1-14
A	US, 3185691, A (OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATTION), 25 May, 1965 (25.05.65)	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 November, 1999 (16.11.99)

Date of mailing of the international search report  
24 November, 1999 (24.11.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D239/48, C07D239/95, C07D239/70, C07D405/12, C07D491/044, A61K31/505

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D239/48, C07D239/95, C07D239/70, C07D405/12, C07D491/044, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, CAOLD, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-235976, A2 (工業技術院長) 25.8月.1992 (25.08.92) (ファミリーなし)	1-14
A	Elslager, Edward F. et. al. "Antimalarial drugs. 35." Journal of Medicinal Chemistry; vol. 17 (No. 1) p75-100 (1974)	1-14
A	US, 3272811, A (Boehringer Ingelheim G.m.b.H.) 13.9月.1966 (13.09.66) (フェミリーなし)	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 11. 99

国際調査報告の発送日

24.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	GB, 1 1 5 2 8 8 3, A ( Union Chimique-Chemische Bedrijv en) 21.5月.1969 (21.05.69) (ファミリーなし)	1-14
A	US, 3 1 8 5 6 9 1, A (OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATT ION) 25.5月.1965 (25.05.65)	1-14